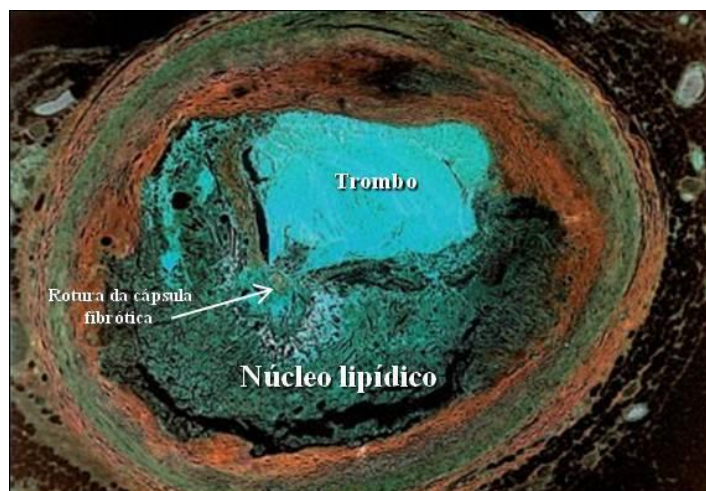


LUÍS CARLOS BRONZE DOS SANTOS CARVALHO

# Marcadores Inflamatórios de Instabilidade da Placa Aterosclerótica Coronária

---

Caraterização e Potencial Utilização Clínica



TESE DE DOUTORAMENTO EM MEDICINA INTERNA/CARDIOLOGIA PARA APRESENTAÇÃO À  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA, PELO LICENCIADO  
LUÍS CARLOS BRONZE DOS SANTOS CARVALHO

**ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA ANA MARIA BRANCO ALEIXO**

A TODOS AQUELES QUE ME AJUDARAM A CHEGAR AQUI...

# ÍNDICE

<b>PREÂMBULO</b>	<b>6</b>
<b>RESUMO</b>	<b>9</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO 1-INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1. Epidemiologia do Enfarte Agudo do Miocárdio	14
1.2. Definição Clínica do Enfarte Agudo do Miocárdio	17
1.3. Fisiopatologia do Enfarte Agudo do Miocárdio	20
1.3.1. Função Endotelial	21
1.3.2. Adesão Leucocitária	23
1.3.3. Leucócitos Como Potenciadores do Dano Isquémico	26
1.3.4. Influência do Tecido Adiposo à Luz da Teoria Inflamatória da Aterosclerose	27
1.3.6. Intervenção do Músculo Liso	28
1.3.7. Mecanismos Inflamatórios Mais Importantes	28
1.3.8. Mecanismos Trombóticos	30
1.4. Conclusão	31
<b>CAPÍTULO 2-MARCADORES DE INSTABILIDADE DA PLACA ATHEROSCLERÓTICA CORONÁRIA</b>	<b>32</b>
2.1. Anatomia	33
2.2. Síndrome Metabólica	36
2.3. Idade e Género	38
2.4. Infecção	38
2.5. Inflamação Sistémica de Etiologia Não Adiposa	38
2.6. Epidemiologia	39
2.7. Dieta	39
2.8. Fatores Metabólicos Não Dependentes da Obesidade	39
2.9. Fatores Trombogénicos	40
2.10. Terapêutica	42
2.11. Marcadores Inflamatórios	43
2.11.1. Moléculas de Adesão	43
2.11.2. Fator de Necrose Tumoral-alfa	43
2.11.3. Interleucina-6	44
2.11.4. Metaloproteinases de Matriz	45
2.11.5. Proteína C-Reativa	46
2.11.6. Outros Marcadores	46

<b>CAPÍTULO 3-OBJETIVOS</b>	<b>49</b>
3.1. Objetivos	50
3.2. Racional	50
<b>CAPÍTULO 4-MÉTODOS</b>	<b>53</b>
4.1. Desenho global do projeto	54
4.1.1. Condições de Inclusão: Grupo EAM	54
4.1.2. Condições de Inclusão: Grupo Controlo	54
4.2. Definição e valorização das características basais dos grupos estudados	56
4.3. Métodos laboratoriais	58
4.4. Métodos estatísticos	59
<b>CAPÍTULO 5-RESULTADOS</b>	<b>61</b>
5.1. Cálculo da Amostra	62
5.2. Resultados: Objetivo 1	62
5.3. Resultados: Objetivo 2	70
<b>CAPÍTULO 6-DISCUSSÃO E CONCLUSÕES</b>	<b>83</b>
6.1. Discussão	84
6.1.1. Relação Marcadores Inflamatórios Precoces com hs-CRP e com cTnI	84
6.1.2. Resposta de Fase Aguda no EAM: Perfil lipídico e Inflamatório	86
6.1.3. Limitações	89
6.2. Caminhos Futuros	89
6.2.1. Vertente Diagnóstica	90
6.2.2. Vertente Terapêutica	90
6.3. Conclusões	91
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>93</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>115</b>
<b>ÍNDICE DE QUADROS</b>	<b>117</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS</b>	<b>118</b>

## PREÂMBULO <sup>i</sup>

*“ A mesa está pronta. Tem todos os ingredientes para uma refeição apetitosa: talheres de prata, louça da mais fina porcelana, copos de cristal brilham na luz – ainda presente – naquela manhã luminosa. Finalmente, um cheiro apetecível insinua-se da copa. Uma atmosfera de suave ansiedade preenche a antecâmara onde os comensais aguardam tão requintada refeição...É esta a atmosfera de antecipação que melhor descreve os (muitos) que se interessam pela química fina, associada à doença aterosclerótica das coronárias, no seu desiderato mais recente, ousar dizer, mais apaixonante: a inflamação ”.*

*Bronze Carvalho L. Comentário editorial, 2005<sup>i</sup>*

A inflamação, associada à doença coronária, é uma descoberta recente. Só na primeira metade do século XX se iniciou o conhecimento fisiopatológico da doença arteriosclerótica coronária<sup>2</sup>, reconhecendo a importância da acumulação lipídica na parede das artérias. Nos anos 80 e 90, Valentin Fuster<sup>3-6</sup> e colaboradores descreveram a relevância das características morfológicas da cápsula fibrosa, que envolve o referido núcleo lipídico, definindo o que ainda hoje é o entendimento da **placa instável** ou **placa vulnerável**, e alertando para a importância da **trombose** intracoronária na **Síndrome Coronária Aguda (SCA)**.

Na última década, com os avanços tecnológicos na visualização e estudo da placa, acompanhados pela tendência generalizada da medicina clínica que procura moléculas a usar como biomarcadores, deste processo fisiopatológico, veio à luz a **“teoria inflamatória da aterosclerose”**. Esta teve o contributo de vários cientistas médicos, desde logo Russell Ross que desenvolveu a hipótese da *“response-to-injury”*<sup>7-9</sup> como o fator inicial na disfunção endotelial que termina no ateroma. Dois cientistas médicos do grupo de Harvard, Peter Libby<sup>10-25</sup> e Paul Ridker<sup>26-39</sup>, que se têm dedicado ao estudo de marcadores inflamatórios como indicadores clínicos para seguimento diagnóstico e terapêutico, confirmaram as premissas de Russell. Goran Hansson<sup>40-42</sup>, cientista sueco, também tem dado contributo importante para o conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose.

Trata-se, portanto, de um assunto “quente”, de certo modo ainda “no forno”, e do qual muito ainda há por saber. O processo aterosclerótico é visto como uma agressão externa ao organismo, como outra agressão qualquer, como podem ser um traumatismo, infeção, ou outra

---

<sup>i</sup> Usou-se o “Novo Acordo Ortográfico”, em vigor desde 2009.

situação que ponha em causa o equilíbrio homeostático. Neste sentido, trata-se de uma perspetiva dinâmica em que o desequilíbrio lipídico é o agente agressor e o processo aterosclerótico o mecanismo de defesa.

Do mesmo modo, para **a teoria inflamatória**, o **EAM** também é interpretado como uma agressão no contínuo inflamatório, responsável por uma **RFA** neste contexto inovador. Em teoria, este conhecimento pode ser usado para prevenir o **EAM** e para identificar novos alvos terapêuticos.

A investigação nesta área está em grande evolução. Na verdade, este conhecimento está longe de uma utilização clínica eficaz. O estudo de biomarcadores no contexto da **SCA** sempre nos interessou. Realçamos o marcador inflamatório mais estudado, mas ainda não completamente estabelecido, a Proteína C-Reativa (**CRP**) e, recentemente, marcadores inflamatórios a montante no processo inflamatório<sup>43-55</sup>.

No presente trabalho, procurámos aprofundar o estado da arte sobre este tema, com o estudo de alguns destes biomarcadores, quer já em uso clínico, quer em investigação laboratorial, aguardando aplicação clínica.

Somos clínicos. Por esta razão foi necessária uma parceria com o Departamento de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas. Contudo, mantivemos, tanto quanto possível, um olhar clínico e fundamentalmente prático sobre a investigação a que nos propusemos.

Este trabalho não teria sido possível sem a contribuição de cardiologistas ativos e motivados, na Unidade Coronária do Hospital de São Francisco Xavier. Houve, para além dos médicos, o apoio de múltiplos intervenientes, desde anónimos auxiliares de ação médica, motoristas, técnicos de laboratório, enfermeiros e doentes, aos quais nunca se poderá agradecer inteiramente...

A Fundação Astra-Zeneca foi fundamental, com o seu contributo financeiro, para o estabelecimento dos protocolos laboratoriais, que permitiram o doseamento das moléculas inflamatórias que estudámos.

Se muitas vezes houve dificuldades técnicas e logísticas, elas foram sempre ultrapassadas com boa vontade, para além, muito para além, do estritamente necessário, ou do simplesmente obrigatório...Este desiderato é particularmente verdadeiro no que respeita à

---

qualidade técnica e sentido profissional do Departamento de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa.

Nada teria sido possível sem a contribuição e o alento da Professora Doutora Ana Aleixo – minha mentora e profunda amiga. O forte apoio da Professora Ana Aleixo, que sempre em mim acreditou, mereceria melhor agradecimento do que este aqui expresso, limitado pela prisão física das palavras, sempre mais pequenas do que os sentimentos...

Foi também importante o aconselhamento do Prof. Doutor Paulo Nogueira, consultor estatístico do Departamento de Investigação do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Na Faculdade de Ciências Médicas a Professora Doutora Graça Morais e a Dra. Maria de Lurdes Andrade, entretanto jubiladas, foram, elas também, inextinguíveis no seu contributo para o trabalho agora apresentado.



## RESUMO

### Introdução:

Reviu-se o conhecimento epidemiológico, fisiopatológico e clínico atual sobre a doença coronária, da sua génese até ao evento agudo, o Enfarte Agudo do Miocárdio (**EAM**). Valorizou-se, em especial, a teoria inflamatória da aterosclerose, que foi objeto de grandes desenvolvimentos na última década.

### Marcadores de instabilidade da placa aterosclerótica coronária:

Aprofundou-se o conhecimento da placa aterosclerótica coronária instável. Descreveram-se detalhadamente os biomarcadores clínicos e laboratoriais associados à instabilidade da placa, com particular ênfase nos mecanismos inflamatórios.

### Objetivos:

Estão divididos em dois pontos fundamentais:

(1) Estudar em doentes com **EAM** a relação existente entre as moléculas inflamatórias: Interleucina-6 (**IL-6**), Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (**TNF- $\alpha$** ) e Metaloproteinase de Matriz-3 (**MMP3**), não usados em contexto clínico, com um marcador inflamatório já em uso clínico: a Proteína C-Reativa ultrasensível (**hs-CRP**). Avaliar a relação de todas as moléculas inflamatórias com um biomarcador de lesão miocárdica: a Troponina Cardíaca I (**cTnI**).

(2) Avaliar, no mesmo contexto de **EAM**, a Resposta de Fase Aguda (**RFA**). Pretende-se demonstrar o impacto deste fenómeno, com repercussão clínica generalizada, no perfil lipídico e nos biomarcadores inflamatórios dos doentes.

### Métodos:

(1) Estudo observacional prospetivo de doentes admitidos consecutivamente por **EAM** (**grupo EAM**) numa única unidade coronária, após exclusão de trauma ou infeção. Doseamento no sangue periférico, na admissão, de **IL-6**, **TNF- $\alpha$** , **MMP3**, **hs-CRP** e **cTnI**. Este último biomarcador foi valorizado também nos valores séricos obtidos 6-9 horas depois. Procedeu-se a correlação linear (coeficiente de Pearson, de Rho-Spearman e determinação do  $R^2$ ) entre os 3 marcadores estudados com os valores de **hs-CRP** e de **cTnI** (valores da admissão e 6 a 9 horas após). Efetuou-se o cálculo dos coeficientes de regressão linear múltipla entre **cTnI** da admissão e **cTnI 6-9h** após, com o conjunto dos fatores inflamatórios estudados.

(2) Estudo caso-controlo entre o **grupo EAM** e uma população aleatória de doentes seguidos em consulta de cardiologia, após exclusão de eventos cardiovasculares de qualquer território (**grupo controlo**) e também sem infeção ou trauma. Foram doseados os mesmos marcadores inflamatórios no **grupo controlo** e no **grupo EAM**. Nos dois grupos dosearam-se, ainda, as lipoproteínas: Colesterol total (**CT**), Colesterol HDL (**HDLc**), com as suas subfrações 2 e 3 (**HDL 2 e HDL3**), Colesterol LDL oxidado (**LDLox**), Triglicéridos (**TG**), Lipoproteína (a) [**Lp(a)**], Apolipoproteína A1 (**ApoA1**), Apolipoproteína B (**ApoB**) e Apolipoproteína E (**ApoE**). Definiram-se, em cada grupo, os dados demográficos, fatores de risco clássicos, terapêutica cardiovascular e o uso de anti-inflamatórios. Procedeu-se a análise multivariada em relação aos dados demográficos, fatores de risco e à terapêutica basal. Compararam-se as distribuições destas mesmas características entre os dois grupos, assim como os valores séricos respetivos para as lipoproteínas estudadas. Procedeu-se à correlação entre as moléculas inflamatórias e as lipoproteínas, para todos os doentes estudados. Encontraram-se os coeficientes de regressão linear múltipla entre cada marcador inflamatório e o conjunto das moléculas lipídicas, por grupo. Finalmente, efetuou-se a comparação estatística entre os marcadores inflamatórios do **grupo controlo** e os marcadores inflamatórios do **grupo EAM**.

### Resultados:

(1) Correlações encontradas, respetivamente, Pearson, Rho-Spearman e regressão- $R^2$ : **IL-6/hs-CRP** 0,549,  $p < 0,001$ ; 0,429,  $p = 0,001$ ; 0,302,  $p < 0,001$ ; **MMP 3/hsCRP** 0,325,  $p = 0,014$ ; 0,171,  $p = 0,202$ ; 0,106,  $p = 0,014$ ; **TNF- $\alpha$ /hs-CRP** 0,261,  $p = 0,050$ ; 0,315,  $p = 0,017$ ; 0,068,  $p = 0,050$ ; **IL-6/cTnI admissão** 0,486,  $p < 0,001$ ; 0,483,  $p < 0,001$ ; 0,236,  $p < 0,001$ ; **MMP3/cTnI admissão** 0,218,  $p = 0,103$ ; 0,146,  $p = 0,278$ ; 0,048,  $p = 0,103$ ; **TNF- $\alpha$ /cTnI admissão** 0,444,  $p = 0,001$ ; 0,380,  $p = 0,004$ ; 0,197,  $p = 0,001$ ; **IL-6/cTnI 6-9h** 0,676,  $p < 0,001$ ; 0,623,  $p < 0,001$ ; 0,456,  $p < 0,01$ ; **MMP3/cTnI 6-9h**

0,524,  $p=0,001$ ; 0,149,  $p=0,270$ ; 0,275,  $p<0,001$ ; **TNF- $\alpha$ /cTnI 6-9h** 0,428,  $p=0,001$ , 0,452,  $p<0,001$ , 0,183,  $p<0,001$ .

A regressão linear múltipla **cTnI admissão/marcadores inflamatórios** produziu: ( $R=0,638$ ,  $R^2=0,407$ )  $p<0,001$  e **cTnI 6-9h/marcadores inflamatórios** ( $R=0,780$ ,  $R^2=0,609$ )  $p<0,001$ .

**(2)** Significância da análise multivariada para **idade** ( $p=0,029$ ), **IMC>30** ( $p=0,070$ ), **AAS** ( $p=0,040$ ) e **grupo** ( $p=0,002$ ). Diferenças importantes entre as distribuições dos dados basais entre os dois grupos (**grupo controlo vs EAM**): **idade** ( $47,95\pm 11,55$  vs  $68,53\pm 2,70$  anos)  $p<0,001$ ; **sexo feminino** ( $18,18$  vs  $22,80\%$ )  $p=0,076$ ; **diabetes mellitus** ( $9,09\%$  vs  $36,84\%$ )  $p=0,012$ ; **AAS** ( $18,18$  vs  $66,66\%$ )  $p<0,001$ ; **clopidogrel** ( $4,54\%$  vs  $66,66\%$ )  $p=0,033$ ; **estatinas** ( $31,81\%$  vs  $66,14\%$ )  $p=0,078$ ; **beta-bloqueadores** ( $18,18\%$  vs  $56,14\%$ )  $p=0,011$ ; **anti-inflamatórios** ( $4,54\%$  vs  $33,33\%$ )  $p=0,009$ .

Resultados da comparação entre os dois grupos quanto ao padrão lipídico (média $\pm$ dp ou mediana/intervalo interquartil, **grupo controlo vs EAM**): **CT** ( $208,45\pm 35,03$  vs  $171,05\pm 41,63$  mg/dl)  $p<0,001$ ; **HDLc** ( $51,50/18,25$  vs  $42,00/16,00$  mg/dl)  $p=0,007$ ; **HDL2** ( $8,50/3,25$  vs  $10,00/6,00$  mg/dl)  $p=0,292$ ; **HDL3** ( $41,75\pm 9,82$  vs  $31,75\pm 9,41$  mg/dl)  $p<0,001$ ; **LDLox** ( $70,00/22,0$  vs  $43,50/21,00$  U/L)  $p<0,001$ ; **TG** ( $120,00/112,50$  vs  $107,00/86,00$  mg/dl)  $p=0,527$ ; **Lp(a)** ( $0,51/0,73$  vs  $0,51/0,50$  g/L)  $p=0,854$ ; **ApoA1** ( $1,38\pm 0,63$  vs  $1,19\pm 0,21$  g/L)  $p=0,002$ ; **ApoB** ( $0,96\pm 0,19$  vs  $0,78\pm 0,28$  g/L)  $p=0,004$ ; **ApoE** ( $38,50/10,00$  vs  $38,00/17,00$  mg/L)  $p=0,574$ .

Nas correlações lineares entre as variáveis inflamatórias e as variáveis lipídicas para todos os doentes, encontrámos uma relação negativa entre **IL-6** e **CT**, **HDLc**, **HDL3**, **LDLox**, **ApoA1** e **ApoB**. A regressão múltipla **marcadores inflamatórios/perfil lipídico (grupo controlo)** foi: **hs-CRP** ( $R=0,883$ ,  $R^2=0,780$ )  $p=0,022$ ; **IL-6** ( $R=0,911$ ,  $R^2=0,830$ )  $p=0,007$ ; **MMP3** ( $R=0,498$ ,  $R^2=0,248$ )  $p=0,943$ ; **TNF- $\alpha$**  ( $R=0,680$ ,  $R^2=0,462$ )  $p=0,524$ . A regressão múltipla **marcadores inflamatórios/perfil lipídico (grupo EAM)** foi: **hs-CRP** ( $R=0,647$ ,  $R^2=0,418$ )  $p=0,004$ ; **IL-6** ( $R=0,544$ ,  $R^2=0,300$ )  $p=0,073$ ; **MMP3** ( $R=0,539$ ,  $R^2=0,290$ )  $p=0,089$ ; **TNF- $\alpha$**  ( $R=0,595$ ;  $R^2=0,354$ )  $p=0,022$ .

Da comparação entre os marcadores inflamatórios dos dois grupos resultou (mediana/intervalo interquartil, **grupo controlo vs EAM**): **hs-CRP** ( $0,19/0,27$  vs  $0,42/2,53$  mg/dl)  $p=0,001$ , **IL-6** ( $4,90/5,48$  vs  $13,07/26,41$  pg/ml)  $p<0,001$ , **MMP3** ( $19,70/13,70$  vs  $10,10/10,40$  ng/ml)  $p<0,001$ ; **TNF- $\alpha$**  ( $8,67/6,71$  vs  $8,26/7,80$  pg/dl)  $p=0,805$ .

### Conclusões:

**(1)** Nos doentes com **EAM**, existe correlação entre as moléculas inflamatórias **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** , quer com o marcador inflamatório **hs-CRP**, quer com o marcador de lesão miocárdica **cTnI**. Esta correlação reforça-se para os valores de **cTnI** 6-9 horas após admissão, especialmente na correlação múltipla com o grupo dos quatro marcadores inflamatórios.

**(2)** **IL-6** está inversamente ligada às lipoproteínas de colesterol; **hs-CRP** e **IL-6** têm excelentes correlações com o perfil lipídico valorizado no seu conjunto. No **grupo EAM** encontram-se níveis séricos mais reduzidos para as lipoproteínas de colesterol. Para **TNF- $\alpha$**  não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, as quais foram observadas para a **IL-6** e **hs-CRP** (mais elevadas no **grupo EAM**). Os valores de **MMP3** no **grupo controlo** estão mais elevados.

## SUMMARY

### Introduction:

We reviewed the epidemiology, pathophysiology and current clinical knowledge about coronary heart disease, from its genesis to the acute myocardial infarction (**AMI**). The inflammatory theory for atherosclerosis, which has undergone considerable development in the last decade, was especially detailed.

### Markers of coronary atherosclerotic vulnerable plaque:

The clinical and laboratory biomarkers associated with the unstable coronary atherosclerotic plaque vulnerable plaque are detailed. An emphasis was placed on the inflammatory mechanisms.

### Objectives:

They are divided into two fundamental points:

**(1)** To study in AMI patients, the relationship between the inflammatory molecules: Interleukin-6 (**IL-6**), Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (**TNF- $\alpha$** ) and Matrix metalloproteinase-3 (**MMP3**), unused in the clinical setting, with an inflammatory marker in clinical use: ultrasensitive C-reactive protein (**hs-CRP**), as well as a biomarker of myocardial injury: cardiac troponin I (**cTnI**).

**(2)** To study, in the context of AMI, the Acute Phase Response (**APR**). We intend to demonstrate the impact of that clinical relevant phenomenon in the lipid profile and inflammatory biomarkers of our patients.

### Methods:

**(1)** Prospective observational study of patients consecutively admitted for **AMI (AMI group)** in a single coronary care unit, after exclusion of trauma or infection. A peripheral assay at admission for **IL-6**, **TNF- $\alpha$** , **MMP3**, **hs-CRP** and **cTnI** was performed. The latter was also valued in assays obtained 6-9 hours after admission. Linear correlation (Pearson's correlation coefficient, Spearman Rho's correlation coefficient and  $R^2$  regression) was performed between the three markers studied and the values of **hs-CRP** and **cTnI** (on admission and 6-9 hours after admission). Multiple linear regression was also obtained between **cTnI** on admission and 6-9h after, with all the inflammatory markers studied.

**(2)** Case-control study between the **AMI group** and a random population of patients from an outpatient cardiology setting (**control group**). Cardiovascular events of any kind and infection or trauma were excluded in this group. The same inflammatory molecules were assayed in **control** and **AMI** groups. The following lipoproteins were also assayed: total cholesterol (**TC**), HDL cholesterol (**HDLc**) and subfractions 2 and 3 (**HDL2** and **HDL 3**), oxidized LDL cholesterol (**oxLDL**), Triglycerides (**TG**), Lipoprotein (a) [**Lp(a)**], Apolipoprotein A1 (**apoA1**), Apolipoprotein B (**ApoB**) and Apolipoprotein E (**ApoE**). Demographics, classical risk factors, cardiovascular therapy and the use of anti-inflammatory drugs were appreciated in each group. The authors conducted a multivariate analysis with respect to demographics, risk factors and baseline therapy. The distribution of the same baseline characteristics was compared between the two groups, as well as the lipoprotein serum values. A correlation was performed between each inflammatory molecule and each of the lipoproteins, for all the patients studied. Multiple linear regression was determined between each inflammatory marker and all the lipid molecules per group. Finally, the statistical comparison between the inflammatory markers in the two groups was performed.

### Results:

**(1)** The correlation coefficients recorded, respectively, Pearson, Spearman's Rho and regression- $R^2$ , were: **IL-6/hs-CRP** 0.549,  $p < 0.001$ ; 0.429,  $p = 0.001$ ; 0.302,  $p < 0.001$ ; **MMP 3/hsCRP** 0.325,  $p = 0.014$ ; 0.171,  $p = 0.202$ ; 0.106,  $p = 0.014$ ; **TNF- $\alpha$ /hs-CRP** 0.261,  $p = 0.050$ ; 0.315,  $p = 0.017$ ; 0.068,  $p = 0.050$ ; **IL-6/admission cTnI** 0.486,  $p < 0.001$ ; 0.483,  $p < 0.001$ ; 0.236,  $p < 0.001$ ; **MMP3/admission cTnI** 0.218,  $p = 0.103$ ; 0.146,  $p = 0.278$ ; 0.048,  $p = 0.103$ ; **TNF- $\alpha$ /admission cTnI** 0.444,  $p = 0.001$ ; 0.380,  $p = 0.004$ ; 0.197,  $p = 0.001$ ; **IL-6/6-9 h cTnI** 0.676,  $p < 0.001$ ; 0.149,  $p < 0.001$ ; 0.456,  $p < 0.01$ ; **MMP3/6-9h cTnI** 0.428,  $p = 0.001$ ; 0.149,  $p < 0.001$ ; 0.183,  $p = 0.001$ ; **TNF- $\alpha$ /6-9 h cTnI** 0.676,  $p < 0.001$ ; 0.452,  $p < 0.001$ ; 0.183,  $p < 0.001$ .

The multiple linear regression **admission cTnI/inflammatory markers** produced: ( $R=0.638$ ,  $R^2=0.407$ )  $p<0.001$  and **6-9 h cTnI/inflammatory markers** ( $R=0.780$ ,  $R^2=0.609$ )  $p<0.001$ .

(2) Significances of the multivariate analysis were found for **age** ( $p=0.029$ ), **IMC** ( $p=0.070$ ), **Aspirin** ( $p=0.040$ ) and **group** ( $p=0.002$ ). Important differences between the baseline data of the two groups (**control group vs AMI**): **age** ( $47.95 \pm 11.55$  vs  $68.53 \pm 12.70$  years)  $p<0.001$ ; **gender** (18.18 vs 22.80%)  $p=0.076$ ; **diabetes mellitus** (9.09% vs 36.84%)  $p=0.012$ ; **Aspirin** (18.18 vs 66.66%)  $p<0.001$ ; **Clopidogrel** (4.54% vs 66.66%)  $p=0.033$ ; **Statins**, 31.81% vs 66.14%,  $p=0.078$ ; **beta-blockers** 18.18% vs 56.14%,  $p=0.011$ ; **anti-inflammatory drugs** (4.54% vs 33.33%)  $p=0.009$ .

Significant differences in the lipid pattern of the two groups (mean $\pm$ SD or median/interquartile range, **control group vs AMI**): **TC** ( $208.45 \pm 35.03$  vs  $171.05 \pm 41.63$  mg/dl)  $p<0.001$ ; **HDLc** ( $51.50/18.25$  vs  $42.00/16.00$  mg/dl)  $p=0.007$ ; **HDL2** ( $8.50/3.25$  vs  $10.00/6.00$  mg/dl)  $p=0.292$ ; **HDL3** ( $41.75 \pm 9.82$  vs  $31.75 \pm 9.82$  mg/dl)  $p<0.01$ ; **oxLDL** ( $70.00/22.0$  vs  $43.50/21.00$  U/L)  $p<0.001$ ; **TG** ( $120.00/112.50$  vs  $107.00/86.00$  mg/dl)  $p=0.527$ ; **Lp(a)** ( $0.51/0.73$  vs  $0.51/0.50$  g/L)  $p=0.854$ ; **apoA1** ( $1.38 \pm 0.63$  vs  $1.19 \pm 0.21$  g/L)  $p=0.002$ ; **ApoB** ( $0.96 \pm 0.39$  vs  $0.78 \pm 0.28$  g/L)  $p=0.004$ ; **ApoE** ( $38.50/10.00$  vs  $38.00/17.00$  mg/L)  $p=0.574$ .

In the linear correlations between inflammatory variables and lipid variables for all patients, we found a negative relationship between **IL-6** and **TC**, **HDLc**, **HDL3**, **ApoA1** and **ApoB**. The multiple linear regression **inflammatory markers/lipid profile (control group)** was: **hs-CRP** ( $R=0.883$ ,  $R^2=0.780$ )  $p=0.022$ ; **IL6** ( $R=0.911$ ,  $R^2=0.830$ )  $p=0.007$ ; **MMP3** ( $R=0.498$ ,  $R^2=0.248$ )  $p=0.943$ ; **TNF- $\alpha$**  ( $R=0.680$ ,  $R^2=0.462$ )  $p=0.524$ . For the linear regression **inflammatory markers/lipid profile (AMI group)** we found: **hs-CRP** ( $R=0.647$ ,  $R^2=0.418$ )  $p=0.004$ ; **IL-6** ( $R=0.544$ ,  $R^2=0.300$ )  $p=0.073$ ; **MMP3** ( $R=0.539$ ,  $R^2=0.290$ )  $p=0.089$ ; **TNF- $\alpha$**  ( $R=0.595$ ,  $R^2=0.354$ )  $p=0.022$ .

The comparison between inflammatory markers in both groups (median/interquartile range, **control group vs AMI**) resulted as: **hs-CRP** ( $0.19/0.27$  vs  $0.42/2.53$  mg/dl)  $p=0.001$ ; **IL-6** ( $4.90/5.48$  vs  $13.07/26.41$  pg/ml)  $p<0.001$ ; **MMP3** ( $19.70/13.70$  vs  $10.10/10.40$  ng/ml)  $p<0.001$ ; **TNF- $\alpha$**  ( $8.67/6.71$  vs  $8.26/7.80$  pg/dl)  $p=0.805$ .

### Conclusions:

(1) In **AMI** patients there is a correlation between the inflammatory molecules **IL-6**, **TNF- $\alpha$**  and **MMP3** with both the inflammatory marker **hs-CRP** and the ischemic marker **cTnI**. This correlation is strengthened for the **cTnI** at 6-9h post admission, particularly in the multiple linear regression to the four inflammatory markers studied.

(2) **IL-6** correlates negatively with the cholesterol lipoproteins. **Hs-CRP** and **IL-6** are strongly correlated to the whole lipoprotein profile. **AMI patients** display reduced serum lipid levels. For the marker **TNF- $\alpha$**  no significant differences were found between groups, which were observed for **IL-6** and **hs-CRP** (higher in the **AMI group**). **MMP3** values are higher in the **control group**.

## Capítulo 1-INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia do Enfarte Agudo do Miocárdio	14
1.2. Definição clínica do Enfarte Agudo do Miocárdio	17
1.3. Fisiopatologia do Enfarte Agudo do Miocárdio	20
1.3.1. Função endotelial	21
1.3.2. Adesão leucocitária	23
1.3.3. Leucócitos como potenciadores do dano isquêmico	26
1.3.4. Influência do tecido adiposo à luz da teoria inflamatória da aterosclerose	27
1.3.5. Ação das Lipoproteínas	27
1.3.6. Intervenção do músculo liso	28
1.3.7. Mecanismos inflamatórios mais importantes	28
1.3.8. Mecanismos trombóticos	30
1.4. Conclusão	31

A investigação mais recente demonstrou que a inflamação tem um papel relevante na doença coronária e nas outras manifestações de aterosclerose<sup>8, 13, 40, 56-59</sup>. Do mesmo modo, um processo semelhante – com predomínio de um componente inflamatório – está presente na estenose cálcica valvular aórtica, dita degenerativa<sup>60</sup>. Futuramente, a inflamação vascular terá um papel cada vez mais reconhecido no diagnóstico do **EAM** e na sua terapêutica<sup>61-62</sup>.

### 1.1. Epidemiologia do Enfarte Agudo do Miocárdio

O século XX testemunhou uma evolução notável nos conceitos da aterosclerose. Esta doença tem uma longa história<sup>63-65</sup>. Aparentemente pouco comum na antiguidade, tornou-se epidémica à medida que as populações sobreviveram à mortalidade precoce, causada por doenças infetocontagiosas e pela malnutrição. O desenvolvimento económico e a urbanização promoveram hábitos de dieta nocivos, que favoreceram a aterogénese<sup>66</sup>.

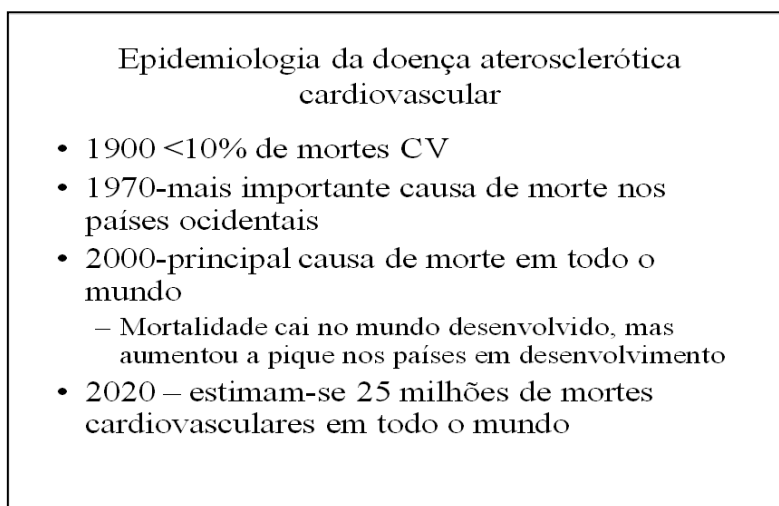
A epidemiologia da doença arteriosclerótica vascular acompanhando a evolução económica, está expressa na **Figura 1**. Esta doença, nas suas manifestações cerebrovasculares, periféricas e coronárias, permanece a principal causa de morte a nível mundial, com um padrão epidemiológico característico, com um incremento na mortalidade nos países em desenvolvimento e redução nos países mais desenvolvidas (onde medidas de prevenção e novos tratamentos têm produzido benefícios)<sup>67</sup>.

Verifica-se associação epidemiológica entre a prevalência de obesidade e o risco cardiovascular<sup>68-69</sup>. No mundo moderno, existe um aumento significativo na prevalência de obesidade em crianças e adolescentes, tanto em países economicamente desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. No ano 2000, mais de 20% da população adulta dos Estados Unidos tinha um índice de massa corporal superior a 30 (obesidade de grau I), o que não se verificava na década anterior<sup>70</sup>. Este incremento na obesidade terá sérias implicações para eventos coronários futuros.

No espectro da patologia aterosclerótica vascular, a doença coronária é a entidade mais prevalente, admitindo-se que continue assim nos próximos 20 anos<sup>71-72</sup>. Aproximadamente 3,8 milhões de homens e 3,4 milhões de mulheres, cada ano, morrem de doença coronária<sup>73</sup>. Em 2020 estima-se que a doença coronária será responsável por 11,1 milhões de mortes em todo o mundo<sup>67, 74</sup>, excedendo todas as outras causas de morte e de incapacidade<sup>75</sup>. Estes números também se traduzem no facto de que, nos Estados Unidos, alguém sofre um evento coronário

cada 26 segundos e morre de um evento coronário a cada minuto. Na Europa, a mortalidade relativa atribuível à doença coronária é de 25% nos homens e de 16% nas mulheres<sup>76-78</sup>.

Ainda nos Estados Unidos, estimam-se em cerca de 1,1 milhões as pessoas que têm uma **SCA** anualmente<sup>63</sup>. À data não existem estimativas fiáveis da incidência global de **SCA** na Europa, mas a incidência anual é estimada entre 1 para 80 a 1 para 170, por ano<sup>63</sup>.



**Figura 1:** Epidemiologia da doença aterosclerótica cardiovascular

Adaptado da W.H.O., 2004<sup>67</sup>.

Um estudo comunitário efetuado por médicos de clínica geral em Portugal, num período de 8 anos (1990/1998), apresentou uma taxa anual média de incidência de **EAM** de cerca de 0,53/1000 habitantes, que aplicada à população residente em 1998, corresponderia à ocorrência de 5359 **EAM** por ano. A taxa de mortalidade verificada, no período de estudo, foi de 1,3/1000 habitantes e a letalidade de 24,8% (1 em cada 4 enfartes foi fatal). A letalidade foi influenciada pelo facto de ser um primeiro episódio de **EAM** (20,7%), ou um episódio recorrente (40,2%). Apenas 79% dos casos de **EAM**, de então, foram hospitalizados<sup>79</sup>. Nas estatísticas mais recentes<sup>ii</sup>, a taxa de mortalidade por doenças do aparelho circulatório foi de 3,2/1000 habitantes, suplantando a taxa de mortalidade por tumores malignos (2,3/1000).

Sobre a importância específica do **EAM**, ficamos a saber que, em 2010, foram admitidos em Portugal, exclusivamente em unidade coronária, 9628 **EAMs**, permitindo estimar a incidência por habitante em cerca de 0,91/1000. No mesmo ano, foram internados um total de 14715 Acidentes Vasculares Cerebrais (**AVCs**) em unidades próprias e fora delas, permitindo

<sup>ii</sup>Fonte: Instituto Nacional de Estatística e Direcção-Geral de Saúde, atualização de 7 de Julho de 2010.



estimar uma incidência de **AVC** em 1,45/1000<sup>iii</sup>. Admitimos que a contabilidade do **EAM** é certamente subestimada, se tivermos em conta que uma manifestação frequente é a morte súbita (**MS**).

A **MS** é menos contabilizada estatisticamente a favor do **EAM**, porque os acometidos por esta entidade clínica não são sempre sujeitos a necropsia e, mesmo neste caso, a morte arritmica pode ser indetetável. Em doentes acometidos de **MS** a presença e gravidade da doença aterosclerótica coronária demonstrável em necropsia, não se relaciona com a história clínica anterior<sup>80</sup>. Assim, não é possível inferir, pela clínica, que o falecimento foi seguramente cardíaco. Por fim, e de grande importância na contabilidade do **EAM** entre nós, devemos ainda considerar que nem todos os **EAMs** são admitidos em unidades coronárias.

No nosso país verificam-se a modificação dos hábitos alimentares, o sedentarismo, que é dos mais elevados da Europa, índices de obesidade em constante crescimento<sup>81-82</sup> e ainda, fatores de natureza psicossocial, como a depressão<sup>83-84</sup>, com grande relevância entre nós, afetando 20% da população<sup>iv</sup>.

Do ponto de vista epidemiológico, a incidência de **EAM** pode ser usada como marcador para a prevalência de doença aterosclerótica das artérias coronárias na população global<sup>63, 66</sup>. Existe, no entanto, um paradoxo em relação às estatísticas de morbilidade, no que diz respeito à doença coronária. Apesar dos índices ajustados à idade, para a mortalidade coronária, estarem a diminuir nos países desenvolvidos, a prevalência de doença coronária parece estar a subir<sup>63, 85</sup>. Este paradoxo é justificável pela maior divulgação ao público e aos médicos de família de informação clínica relevante, que tem permitido uma procura mais célere de cuidados médicos. Por outro lado, as novas formas terapêuticas têm possibilitado tratar doentes cada vez mais idosos e com mais comorbilidades, que até há bem pouco tempo não sobreviveriam.

O paradigma estabelecido para a etiologia da doença coronária é o de “fatores de risco” e tem forte importância epidemiológica. O conceito de fator de risco foi introduzido no início da década de 60, através dos resultados iniciais do *Framingham Heart Study*<sup>86</sup>. Em termos epidemiológicos, um fator de risco é definido como uma característica que, uma vez presente em determinada população ou indivíduo, se associa à maior probabilidade de desenvolver doença

---

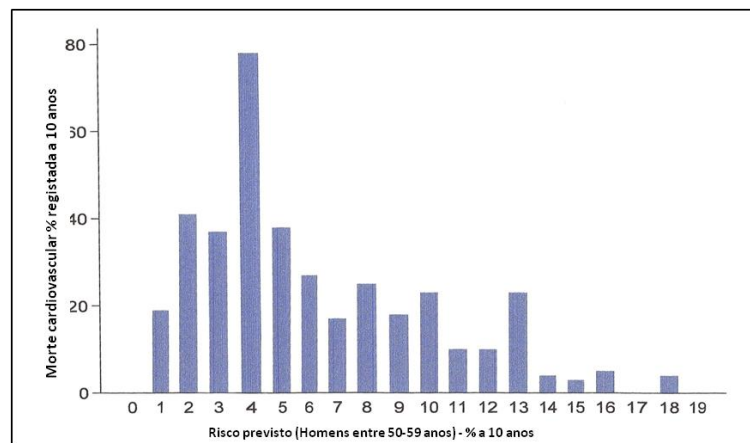
<sup>iii</sup> Fonte: Vias Verdes Coronária e do Acidente Vascular Cerebral – Indicador de Atividades de 2010, publicado em Junho de 2011, Relatório da Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares, Ministério da Saúde.

<sup>iv</sup> Fonte: Portal da Saúde, Ministério da Saúde, acessível em <http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/saude+mental/depressao.htm>



no futuro<sup>87</sup>. Os fatores de risco cardiovascular que atualmente são indicados como importantes são: dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, idade, predisposição hereditária, resistência à insulina e diabetes mellitus, sedentarismo, obesidade e climatério<sup>87</sup>.

No entanto, estes fatores de risco não explicam satisfatoriamente nem o padrão global de incidência de **EAM**, nem a sua mortalidade<sup>88-90</sup>, uma vez que esta atinge especialmente as pessoas com risco intermédio (**Figura 2**).



**Figura 2:** Mortalidade ajustada ao risco cardiovascular

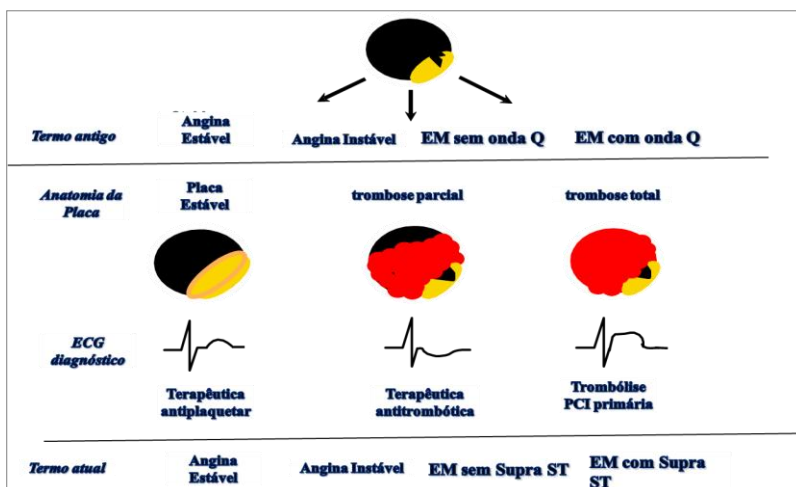
Adaptado de Graham, I., et al<sup>89</sup>.

Se tivermos em conta a forma de apresentação clínica, o **EAM** subdivide-se no grupo com elevação ST (**EMCST**) e no grupo sem elevação ST (**EMSST**). Esta divisão tem importância epidemiológica e é fundamental em termos de prevenção secundária. O diagnóstico de **EMSST** é mais difícil de estabelecer e a sua prevalência mais difícil de estimar. Uma nova definição de **EAM** foi introduzida em 2007, tendo em conta o uso generalizado de marcadores mais sensíveis e mais específicos de morte celular<sup>91</sup>, que fez aumentar em cerca de 10 % a incidência do **EAM**<sup>92</sup>, à custa da subida dos **EMSST**. Baseando-se em dados de registos, a incidência de **EMSST** é aproximadamente 3 vezes a incidência de **EMCST**<sup>93</sup>. Em Portugal, de acordo com o já citado Relatório da Coordenação Nacional para as Doenças Vasculares, referente ao movimento das Unidades Coronárias no ano de 2010, a razão foi de 55% **EAMSST** para 45% **EAMCST** (cerca de 1,2 a favor do **EAMSST**).

## 1.2. Definição Clínica do Enfarte Agudo do Miocárdio

As **SCA** apresentam um espectro de manifestações clínicas que se devem à perturbação da placa aterosclerótica coronária, complicada pela trombose, com embolização periférica e vários graus de obstrução coronária<sup>63, 85</sup>. A obstrução transitória ou parcial do fluxo coronário pode

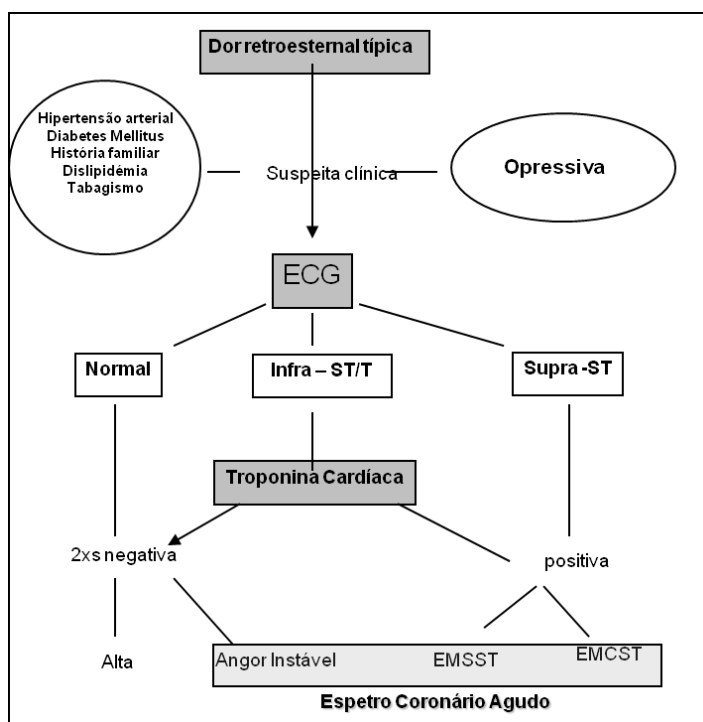
resultar em necrose miocárdica, associando-se, também, a perturbação do tónus vascular, que favorece a vasoconstrição<sup>63, 85</sup>.



**Figura 3:** O espectro da doença coronária. Nomenclatura clássica e nomenclatura atual: relação com a anatomia da placa e implicações terapêuticas.

Adaptado de Cannon<sup>94</sup>

A libertação de marcadores de necrose sensíveis à lesão miocárdica (os marcadores em uso clínico predominante são as troponinas cardíacas) é fundamental na atual definição de EAM<sup>95-97</sup>. A oclusão coronária completa, na ausência de perfusão colateral resulta em **EMCST**. Em contrapartida, a presença de obstrução parcial, ou total, na presença de colateralidade produz **EMSST**, ambas as apresentações com implicações terapêuticas e prognósticas distintas<sup>95</sup>. A angina instável (**AI**) tem uma fisiopatologia semelhante ao **EMSST**, embora sem elevação de marcadores de lesão miocárdica – ver **Figura 3 e Figura 4**.

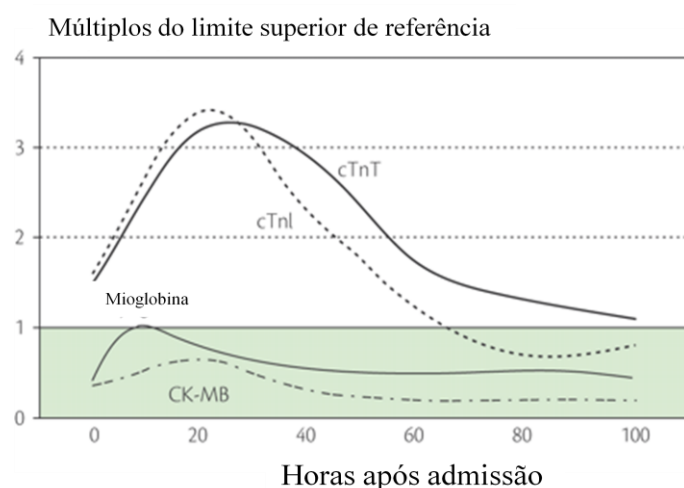


**Figura 4:** A figura explícita o principal fluxo diagnóstico na prática clínica atual

Adaptado de Thygesen et al<sup>97</sup>.

De acordo com as recomendações atuais, o **EAM** define-se como: (1) a elevação e descida de biomarcadores cardíacos (preferencialmente as troponinas), com pelo menos um valor acima do percentil 99º do limiar superior de referência do teste usado; (2) evidência isquêmica, implicando pelo menos um dos achados seguintes: sintomas sugestivos de isquemia, alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia de novo [alterações ST-T, Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo do feixe de His (**BCRE**), novas ondas Q], ou evidência imagiológica da perda de miocárdio viável (como as alterações da cinética segmentar *de novo*, determinadas ecocardiograficamente)<sup>97</sup>.

Ao longo dos anos, marcadores mais específicos e técnicas de imagem mais sensíveis têm permitido a detecção de zonas cada vez mais pequenas de miocárdio necrosado. Tais mudanças ocorreram quando os marcadores usados para o diagnóstico de **EAM** foram evoluindo sucessivamente com maior especificidade diagnóstica, assim a Transaminase Glutâmica Oxalacética (**SGOT**), Desidrogenase Lática (**LDH**), foram seguidas, pela **Creatinofosfoquinase (CK)** e a sua fração **MB**, o padrão diagnóstico até à última década do século XX, ainda em uso nalguns países. Em termos de biomarcadores usados rotineiramente, o diagnóstico reside numa enzima muscular não específica, mas precoce, a **mioglobina**, e numa das troponinas: T ou I (**cTnT** ou **cTnI**) – ver **Figura 5**.



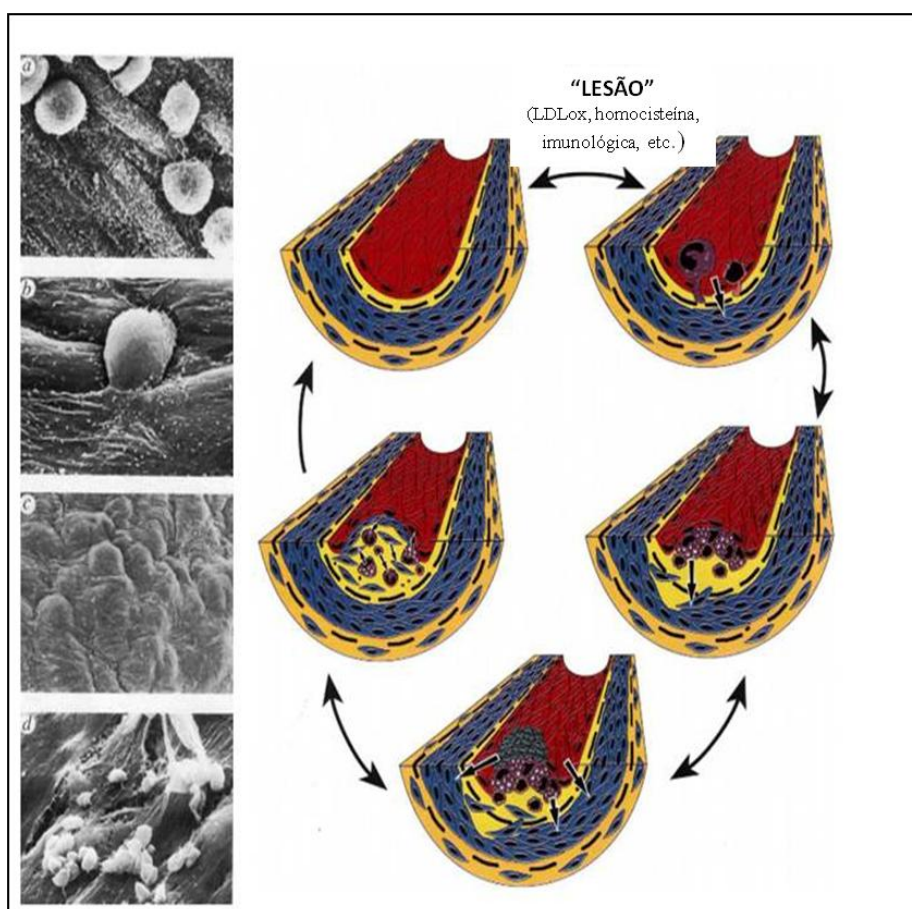
**Figura 5:** Biomarcadores em uso no diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio

Adaptado de Camm et al<sup>63</sup>.

Estão em estudo marcadores ainda mais específicos. Destes realçamos os testes ultrasensíveis para o doseamento das troponinas<sup>98-100</sup>, cujo uso clínico não está completamente estabelecido<sup>101-102</sup>, bem como métodos de imagem ainda mais eficazes para a detecção do EAM<sup>19, 66, 103-104</sup>.

### 1.3. Fisiopatologia do Enfarte Agudo do Miocárdio

Até há pouco tempo, a maior parte dos autores via as artérias como tubos inanimados, em vez de tecido vivo dinâmico<sup>25</sup>. No século XIX, Virchow foi o primeiro a reconhecer a participação de células na aterogênese. Nos primórdios do século XX, viria a ser reconhecido o papel da dieta rica em colesterol na gênese da aterosclerose. Marchand terá introduzido o termo “aterosclerose” em 1904, atribuindo-lhe a responsabilidade pela doença obstrutiva arterial<sup>2</sup>. Ignatowsky, em 1908, demonstrou a relação existente entre a dieta rica em colesterol e a aterosclerose, seguido de Windaus, que em 1910, caracterizou o colesterol presente nas lesões ateroscleróticas<sup>2</sup>. Finalmente, em 1913, Nikolay Anichkov, um médico militar russo, demonstrou em definitivo que o colesterol era responsável pela aterosclerose arterial<sup>2</sup>. Esta é, ainda hoje, considerada uma das grandes descobertas da cardiologia<sup>105</sup>. Só agora começamos a perceber a razão porque a aterosclerose afeta determinadas regiões da árvore arterial em detrimento de outras e, também, só recentemente compreendemos as determinantes da ocorrência das suas manifestações clínicas em momentos precisos de uma longa história natural<sup>66</sup>.



**Figura 6:** A “resposta à lesão” como fator iniciador da aterosclerose

À esquerda: em microscopia eletrônica (a) leucócitos aderentes ao endotélio de uma artéria; (b) leucócito que iniciou a penetração endotelial; (c) células espumosas imediatamente abaixo de uma fina camada endotelial; (d) plaquetas aderentes a placa aterosclerótica, associadas a área de exposição de tecido conjuntivo e prontas para

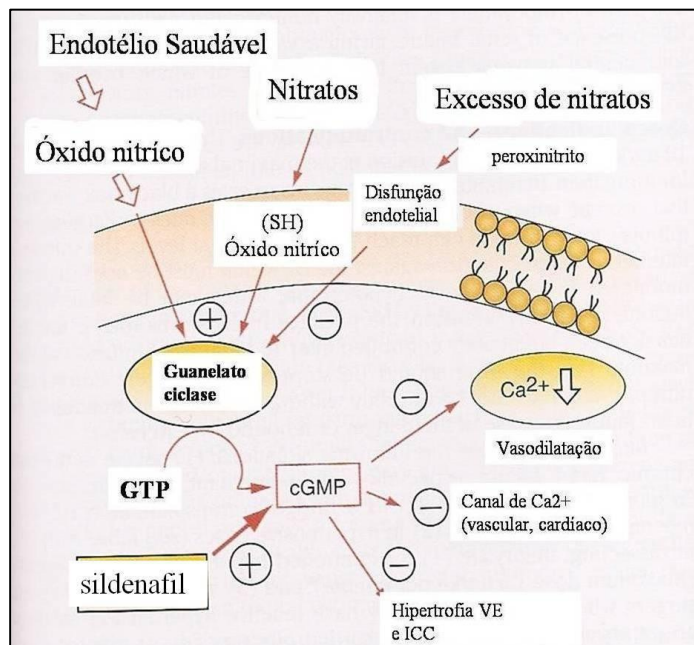
libertarem o seu conteúdo pró-inflamatório e pró-trombótico. À direita explicita-se a hipótese central da fisiopatologia da aterosclerose: a resposta a lesão endotelial por vários agentes inicia a migração leucocitária que inicia o processo aterosclerótico Adaptado de Ross, Abril de 1993<sup>7</sup>.

O conhecimento da biologia vascular da aterosclerose tem sido objeto de grande desenvolvimento<sup>66</sup>. A função endotelial, antes desconhecida, tem tido relevância crescente, explicitando as artérias como órgãos vivos e muito participantes. Do mesmo modo, é agora conhecida a interface entre a progressão aterosclerótica e os importantes mecanismos inflamatórios responsáveis pelo EAM<sup>50, 63, 85, 106-109</sup>.

Uma visão fundamental para o “novo” conhecimento da aterosclerose foi proposta por Russell Ross, em Abril de 1993. Este autor propôs que todo o processo aterosclerótico se desenvolvia através da “**resposta à lesão**” (*response to injury hypothesis*), que o tempo consagrou como verdadeira<sup>7</sup> (**Figura 6**).

### 1.3.1. Função Endotelial

O endotélio tem um papel crítico na regulação do tônus vasomotor e na influência do risco trombótico. A disfunção endotelial relaciona-se com o *stress* oxidativo e com o metabolismo do óxido nítrico (NO). Este é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela ação da enzima Sintetase do Óxido Nítrico Endotelial ou *Endothelial Nitric Acid Synthase* (eNOS)<sup>110</sup>. O NO antagoniza as ações de vasoconstritores derivados do endotélio, tais como a Angiotensina II e a Endotelina 1, inibe a ativação plaquetária e leucocitária e mantém o músculo liso num estado não proliferativo.



**Figura 7:** Disfunção endotelial: a sua importância no controle do tônus vascular

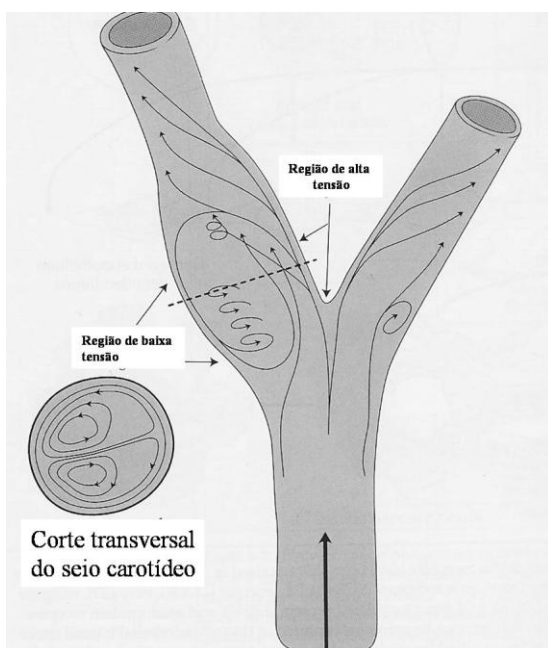
Adaptado de Opie et al<sup>111</sup>.



Estudos clínicos confirmam o papel protetor do **NO** nos doentes diabéticos. Neste grupo de risco, a diminuição da biodisponibilidade do **NO** pode ser secundária à resistência à insulina<sup>112</sup>. Outros autores provaram que a disfunção endotelial está implicada na patogénese de todas as doenças cardiovasculares e constitui, genericamente, um marcador fiável para doentes com risco futuro para eventos cardiovasculares<sup>113-114</sup>. Este conhecimento é importante, pois o **NO** é sensível a intervenções médicas comuns como o uso de nitratos, ou outras mais recentes, como o uso de sildenafil<sup>115</sup>.

A disfunção endotelial, pela perturbação do tónus vascular (**Figura 7**), cria um meio propício, que facilita a iniciação e o desenvolvimento do processo aterogénico, pois promove a agregação leucocitária e a deposição lipídica que são o primeiro passo para a formação da placa aterosclerótica<sup>116</sup>. Este processo é desenvolvido pela geração local de mitogénios poderosos como o *Platelet Derived Growth Factor* (**PDGF**) das plaquetas e das próprias células endoteliais como o *Insulin-Like Growth Factor -1* (**IGF-1**)<sup>117</sup>.

A localização e progressão das placas ateroscleróticas dependem do *shear stress* (tensão de cisalhamento), que influencia a biologia das células endoteliais subjacentes (**Figura 8**). Fluxos rápidos, através de artérias de pequeno calibre favorecem a geração de **NO**, que, por sua vez, facilita a manutenção da integridade funcional do vaso. Em contraste, fluxo turbulento causa disfunção das células endoteliais, que predispõe à iniciação e à progressão do ateroma. Este facto explica a localização das placas ateroscleróticas em locais de ramificação e curvatura.



**Figura 8:** Tensão de cisalhamento (*shear stress*), importante na localização da placa aterosclerótica

Adaptado de Braunwald et al<sup>118</sup>.

O *shear stress* é mais pronunciado em vasos que contém uma velocidade basal elevada, tais como as artérias coronárias, carótidas, renais e iliofemorais, nas quais as principais lesões ateroscleróticas se desenvolvem<sup>119</sup>. As lesões não se instalam nas zonas de alta tensão, mas sim nas zonas opostas, onde o fluxo é turbulento e não laminar<sup>118</sup>.

Sabemos hoje que existem padrões herdados para a disfunção endotelial. Desde logo, indivíduos nascidos com baixo peso apresentam um incremento na incidência da doença aterosclerótica se comparados com aqueles que nasceram com peso normal<sup>120</sup>. O baixo peso à nascença está também associado com maior incidência de dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2. Estes fatores de risco também se relacionam com o deficiente desenvolvimento placentário. As associações entre o desenvolvimento placentário, desenvolvimento à nascença e doença coronária levaram à criação da **Hipótese de Barker**<sup>120</sup>. Trata-se da existência de uma programação *in útero* do metabolismo, que poderia explicar modificações no tônus vascular e na sensibilidade insulínica. Admitem-se, nestes casos, alterações específicas que influenciam defeitos na enzima conversora da angiotensina, que tem papel importante na regulação do tônus vascular e, neste sentido, intervém nas condições locais para o desenvolvimento aterosclerótico<sup>63</sup>.

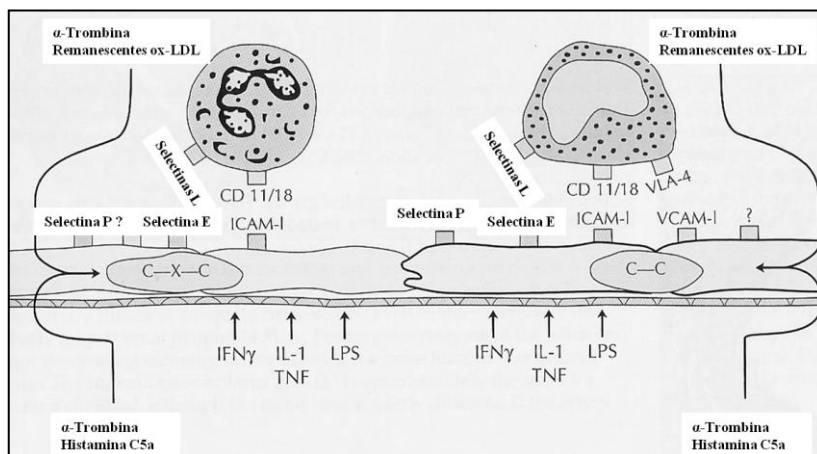
### 1.3.2. Adesão Leucocitária

No EAM há elevação na contagem de neutrófilos<sup>121</sup>. O primeiro marcador aterogénico importante é o recrutamento leucocitário. A célula endotelial normal resiste geralmente a interações adesivas. Mesmo nos tecidos muito inflamados, a maior parte do recrutamento e tráfico de leucócitos ocorre nas vénulas, não nas arteríolas. Contudo, estimulados pelo incremento nos níveis de colesterol na dieta, os leucócitos, principalmente os monócitos circulantes<sup>14</sup>, aderem ao endotélio por um processo de diapedese, facilitado por moléculas de adesão<sup>122</sup>. Estas células penetram através das junções das células endoteliais na íntima. Aí começam a acumular lípidos e formam-se *foam cells* (**células espumosas**), que são o marcador principal da participação leucocitária na aterogénese. Para além dos monócitos, também os linfócitos T tendem a acumular-se nas lesões ateroscleróticas precoces humanas<sup>66</sup>.

Sabe-se que estímulos agressivos como trauma, necrose tecidual e infeção microbiana induzem uma série de respostas não específicas, incluindo febre, catabolismo de proteínas musculares e síntese *de novo*, principalmente pelo fígado, de proteínas plasmáticas. Este último fenómeno é conhecido como a **RFA** mediada, inicialmente, por um pico leucocitário. Este mecanismo está presente até em doenças crónicas arrastadas, desde que não exista insuficiência

hepatocelular total <sup>123</sup>. No caso das lesões ateroscleróticas, estima-se que este processo complexo, apresente a mesma lógica global, isto é, a aterosclerose configura-se como uma resposta do organismo a estímulos agressivos e portanto com consequente resposta inflamatória.

Muitas citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina 1(**IL-1**), **TNF- $\alpha$** , enzimas ( **$\alpha$ -trombina**, **histamina C5a**) e **LDLox** têm o potencial para induzir uma variedade de moléculas de adesão (**Seletina-P**, **Seletina-E**, **ICAM1**, **VCAM1**) e para a secreção de quimiocinas (**Figura 9**). Estes fatores contribuem para a ativação de leucócitos circulantes, aparecimento de maior número de moléculas de adesão leucocitária (**Seletina-L**, **CD 11/18** e **Very Late Antigen 4 –VLA-4**) e a interação subsequente com o endotélio disfuncionante (inflamado), incluindo os mecanismos de adesão e diapedese <sup>118</sup>.



**Figura 9:** Regulação da migração leucocitária precoce

Adaptado de Braunwald et al <sup>118</sup>.

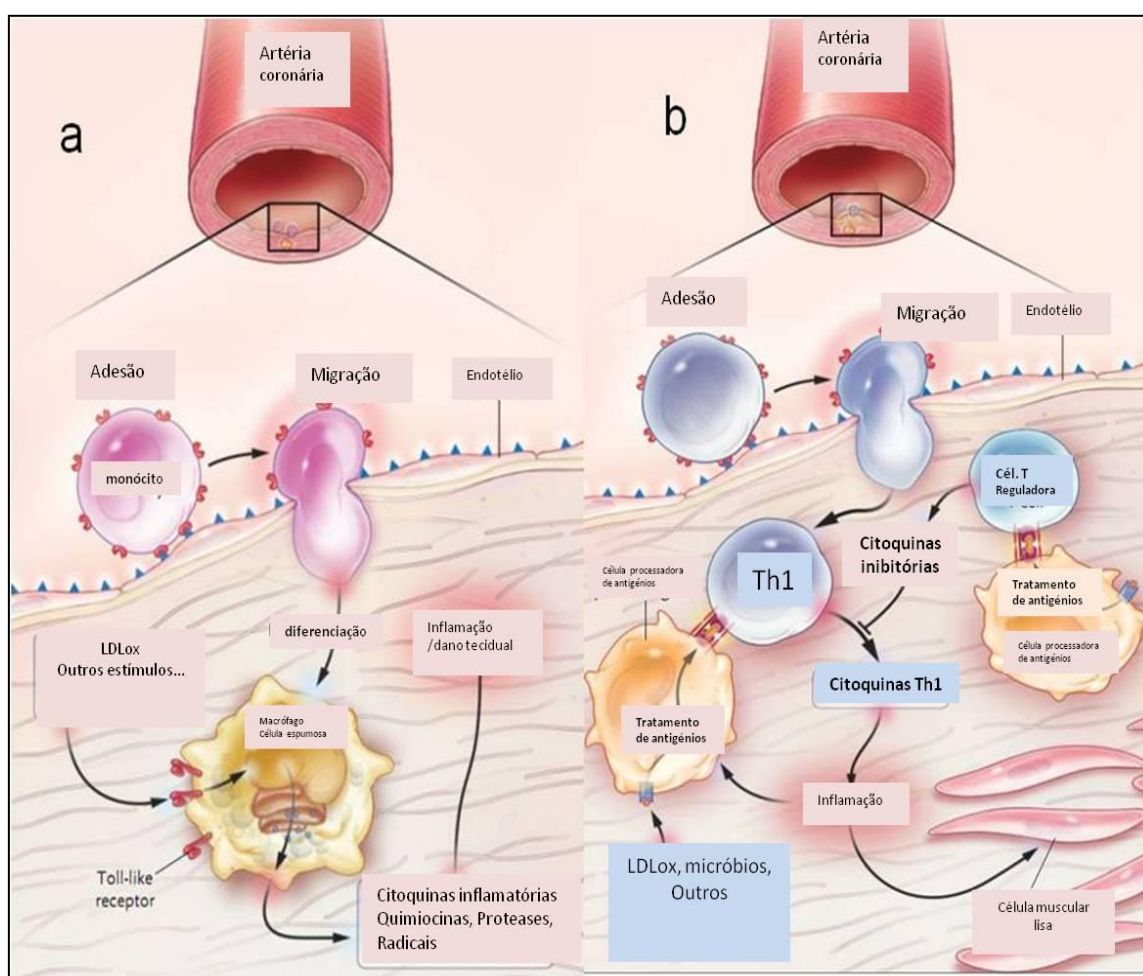
Uma vez ligados, os leucócitos requerem um estímulo quimiocinético para penetrar a camada endotelial e penetrar a íntima, o local da lesão. Primeiro, e mais importante, a *monocyte chemotatic protein* (**MCP-1**) promove a transmigração de leucócitos mononucleares <sup>66</sup>. As células da parede vascular, que compõem o endotélio e as células musculares lisas, podem produzir **MCP-1** <sup>124-125</sup>. Estudos animais demonstraram que, quer a inibição de **MCP-1**, quer a inibição do seu recetor, inibem a aterogênese <sup>126-127</sup>. Outras citocinas com quimiotaxia tais como a **Fratalina** e a **Interleucina-8 (IL-8)**, podem também dirigir a migração dos leucócitos aderentes durante a aterogênese <sup>128-129</sup>.

Depois de penetrar a íntima, os monócitos expressam recetores *scavenger* (limpador) permitindo englobar lipoproteínas modificadas que se acumulam no espaço subendotelial <sup>130</sup>. A capacidade ilimitada de capturar lipoproteínas facilita a criação das **células espumosas**. Estas células têm o potencial para gerar radicais livres de oxigénio e citocinas pró-inflamatórias que sustém e amplificam a inflamação da íntima <sup>131</sup>.



O linfócito, a célula protótipo da resposta inflamatória adquirida, tem um mecanismo de recrutamento distinto. As placas de atheroma expressam um trio de citocinas quimiotáticas, induzidas pelo **interferão-gama**. Estas citocinas ligam-se a um **receptor de quimiocinas-CXCR3**, unicamente expresso por linfócitos T<sup>130, 132</sup>.

Finalmente, ainda um outro tipo de células muito comuns na defesa do organismo, reconhecidas pelo seu papel nos processos alérgicos, os mastócitos, estão presentes nas placas ateroscleróticas<sup>133</sup>. Os mastócitos tendem a acumular-se em resposta à ativação por citocinas pró-inflamatórias, tais como a **Eotaxina**<sup>134</sup>.



**Figura 10:** Linhas celulares (a=monócitos/b=linfócitos) nas fases primárias da aterosclerose

Adaptado de Hansson 2005<sup>40</sup>.

As moléculas de adesão mais estudadas, são membros da família alargada das imunoglobulinas. As “**CAMs**” (*cell adhesion molecules*) dividem-se em **VCAM-1**(*vascular cell adhesion molecule-1*) que tem particular interesse no contexto de aterogénese porque interage com a **Integrina VLA-4** habitualmente expressa nos leucócitos. Ambas são responsáveis pela adesão inicial dos monócitos e pelo recrutamento inicial das células T. Outra molécula importante na família das **CAMs** é a (*intercellular adhesion molecule-1*) **ICAM-1**. Esta última molécula é a mais disseminada, uma vez que está presente por todo o sistema circulatório<sup>95</sup>

As **Seletinas** constituem a outra categoria de moléculas de adesão leucocitária em estudo. O protótipo é a **Seletina E** (“E” de endotelial, produzida no endotélio). Outros membros deste grupo são a **Seletina P** segregada diretamente pelas plaquetas.

Em conclusão, imunologicamente, a aterosclerose apresenta um componente de imunidade inata e de imunidade adaptativa<sup>16</sup>. O termo imunidade inata descreve um tipo de imunidade independente de estimulação antígenica. No caso da imunidade adaptativa, esta está especialmente dependente das células T<sup>40, 66</sup>, conforme se detalha na **Figura 10**.

### 1.3.3. Leucócitos Como Potenciadores do Dano Isquémico

Embora não esteja bem reconhecida a relação causa e efeito, os leucócitos são reconhecidos como importantes na produção do dano isquémico miocárdico, participando na obstrução microvascular e induzindo sofrimento celular direto<sup>135</sup>. A sua contagem no sangue periférico relaciona-se com a intensidade deste processo<sup>135</sup>. Por outro lado, a neutrofilia, que ocorre em resposta à necrose miocárdica, associa-se<sup>136</sup> à gravidade da doença coronária, ao reenfarte e à mortalidade intra-hospitalar<sup>137</sup>.

Uma vez ativados, os neutrófilos alteram a sua forma e aderem ao endotélio vascular (fora das lesões de ateroma) elevando a resistência e limitando a dilatação das arteríolas coronárias e, eventualmente, potenciando isquemia adicional<sup>138</sup>. Os neutrófilos sob o ciclo isquemia/reperfusão libertam radicais livres derivados de oxigénio, que são tóxicos para o cardiomiócito<sup>121</sup>. Interagindo com células inflamatórias residentes, os neutrófilos promovem também a libertação de enzimas e metabolitos do ácido araquidónico, aumentando a resistência arterial coronária. Alguns autores admitem que estas reações podem causar arritmias de reperfusão e disfunção contrátil pós-isquémica<sup>139-140</sup>.

Provou-se que a presença de neutrofilia (> 65%) nas primeiras 12 horas do início dos sintomas coronários é fortemente associada ao desenvolvimento de choque cardiogénico nos

quatro dias seguintes. Este efeito não foi influenciado pelo tratamento com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina ou mesmo pela idade dos doentes. Sugere-se, inclusive, a adoção de estratégias de reperfusão e suporte circulatório mais agressivas, visando a redução do risco de falência cardíaca de acordo com a neutrofilia registrada<sup>141</sup>. Neste sentido, já existem estudos que demonstram a redução da área do enfarte pela inibição da adesão de neutrófilos<sup>142-143</sup>.

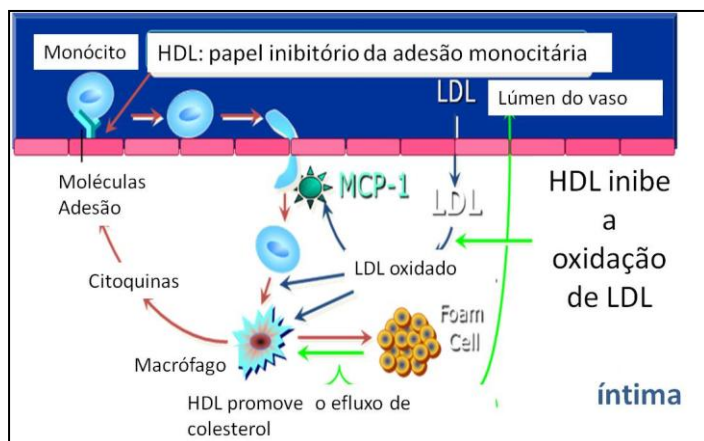
#### 1.3.4. Influência do Tecido Adiposo à Luz da Teoria Inflamatória da Aterosclerose

O tecido adiposo é relevante na gênese da aterosclerose. Este tecido constitui-se como um órgão endócrino e é responsável pela produção de citocinas importantes para o processo inflamatório e para a **placa vulnerável**<sup>144</sup>. A estimulação inflamatória excessiva a partir do **tecido adiposo** pode induzir respostas inflamatórias na parede arterial que favorecem a aterogênese. Este eixo liga diretamente a obesidade com a doença coronária em geral e com o **EAM** em particular<sup>130</sup>.

#### 1.3.5. Ação das Lipoproteínas

Defeitos genéticos no metabolismo das lipoproteínas podem influenciar o curso aterogênico. Estes incluem a hipercolesterolemia familiar e as perturbações familiares das apolipoproteínas. Do mesmo modo, existem defeitos de um só gene, relativamente comuns, como a deficiência de **ApoA1**, que potenciam a doença coronária. Assim, sabemos que no seu todo, os defeitos do metabolismo das apolipoproteínas explicam cerca de 5% da variância nos níveis de colesterol (LDL e VLDL). Por outro lado, vários polimorfismos influenciam o **HDLc** através da atividade das lípases<sup>63</sup>.

Para além da excessiva resposta inflamatória, uma insuficiência dos mecanismos contra-regulatórios pode promover a inflamação durante a lesão aterosclerótica. Tal é o papel do **HDLc**, que pode funcionar como barreira para mecanismos inflamatórios e oxidantes<sup>130, 145-146</sup>. De entre as ações anti-inflamatórias, destacamos a redução na expressão de moléculas de adesão induzidas pelas citocinas<sup>147</sup>. O **HDLc** tem ainda a importante capacidade de promover o fluxo de colesterol para o lúmen e inibição do processo de oxidação do LDL<sup>148</sup> (**Figura 11**).



**Figura 11:** Mecanismos protetores do HDL na íntima arterial

Adaptado de Mackness<sup>148</sup> e Cockerill<sup>147</sup>.

### 1.3.6. Intervenção do Músculo Liso

O músculo liso presente na parede da artéria é, pelas suas capacidades proliferativas, um ator fundamental na dinâmica da placa aterosclerótica. A visão prática da importância do músculo liso é bem conhecida, clinicamente, pela sua influência após a angioplastia, sobretudo após a colocação de endopróteses<sup>149</sup>.

As citocinas pró-inflamatórias podem induzir a expressão de estímulos proliferativos para o músculo liso<sup>130</sup>. Contudo, muitos inibidores da proliferação muscular também se ligam a respostas imunológicas em funcionamento durante a aterogénese. Assim, o *Transforming Growth Factor-β* (**TGF-β**) inibe a proliferação muscular. O **NO** também tem a capacidade de inibir a proliferação muscular<sup>130</sup>. Na dinâmica da placa, a morte celular programada, a **apoptose**, ocorre continuamente na placa aterosclerótica, sendo que a exposição a mediadores pró-inflamatórios, também parece interferir neste processo<sup>150</sup>.

A **túnica média** arterial é particularmente relevante, uma vez que contém abundantes células musculares lisas. Os mediadores inflamatórios podem promover a sua migração para a íntima e também aumentar a expressão dos fatores de crescimento<sup>151</sup>. Estes aumentam a proliferação muscular lisa e a migração as células de músculo liso para a íntima. A interrupção dos fatores inflamatórios de sinalização, tal como o CD 40 ligando (**CD40L**), pode limitar a formação da cápsula fibrosa, um componente importante da progressão aterosclerótica<sup>130, 152-153</sup>. Deste modo, a dinâmica da placa aterosclerótica até à fase aguda é condicionada pela proliferação *versus* involução do músculo liso.

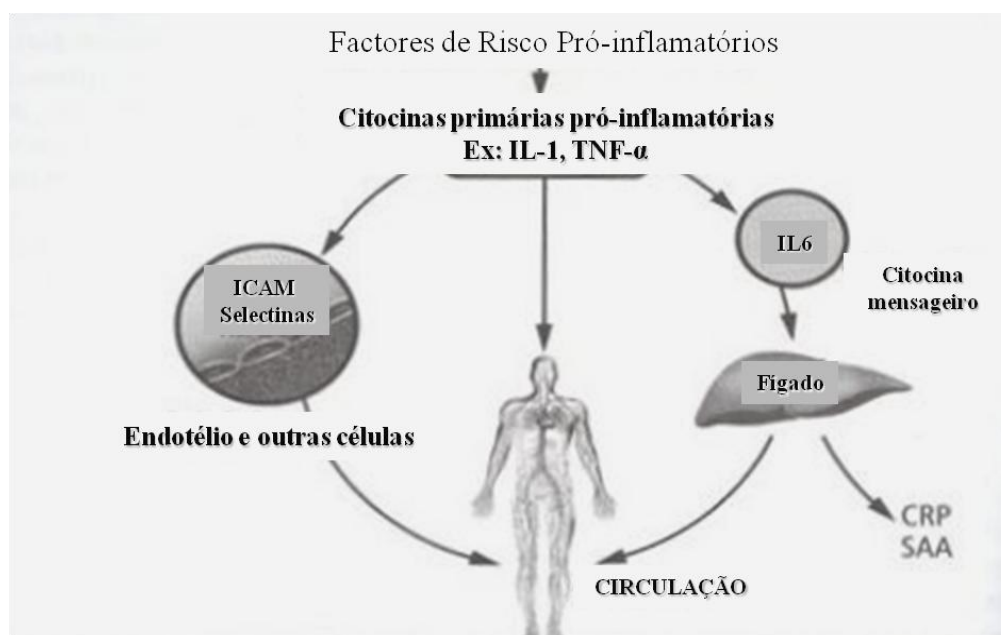
### 1.3.7. Mecanismos Inflamatórios Mais Importantes

Como resposta à agressão inicia-se a **RFA**, com um incremento na produção/secreção de um grande número de proteínas. Estas proteínas incluem mediadores inflamatórios

importantes como a **IL-1**, **IL-6** e o **TNF- $\alpha$** . Da mesma forma, quer os fatores de complemento, quer os fatores de coagulação, aumentam entre 50 a 100%, enquanto os inibidores de proteinases podem aumentar até 3 a 5 vezes. Como exemplo, a **hs-CRP** e o amiloide sérico (**SAA**) podem triplicar<sup>123, 130, 154</sup>.

As fontes intravasculares de citocinas pró-inflamatórias determinantes na doença aterosclerótica incluem o próprio ateroma. As fontes extravasculares podem incluir focos de infecção crónica (prostatite, bronquite e a doença periodontal, muito valorizada atualmente<sup>155-156</sup>), bem como úlceras de estase ou isquémicas. O tecido adiposo ectópico<sup>157</sup> (visceral<sup>158-159</sup>, peripericárdico e perivascular<sup>160-161</sup>) também se revelou fonte fundamental de estímulos inflamatórios extravasculares<sup>130</sup>.

A investigação inicial sobre os marcadores inflamatórios na doença coronária centrou-se na **IL-1** e no **TNF- $\alpha$** , ambos capazes de ativar as funções inflamatórias das células vasculares e os subtipos leucocitários<sup>130</sup>. Os estímulos inflamatórios iniciais são amplificados através da indução de **IL-6**. Múltiplos tipos celulares incluindo o músculo liso vascular e as células endoteliais podem produzir grandes quantidades de **IL-6** quando expostos a **IL-1** ou **TNF- $\alpha$** <sup>162-164</sup>. Este facto potencia a resposta inflamatória a partir de sinais pró-inflamatórios iniciais. O péptido **angiotensina II** originalmente caracterizado como um potente vasoconstritor e regulador do equilíbrio de sal e água, também exerce ações pró-inflamatórias e pró-oxidativas<sup>165-166</sup>.

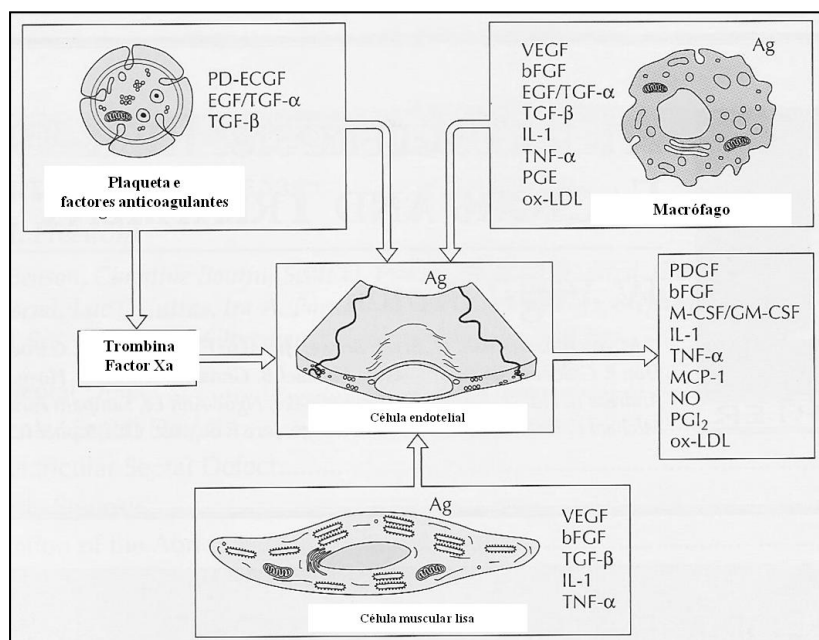


**Figura 12:** A via pró-inflamatória na aterogénese

Adaptado de Libby et al<sup>167</sup>

A **IL-6** é o mediador que ativa a síntese hepática de proteínas de fase aguda, daí ser reconhecida como a “citoquina mensageiro”, potenciando um círculo inflamatório, em que pequenos volumes de placas inflamadas podem gerar substancial elevação nos marcadores inflamatórios, permitindo a sua detecção no sangue periférico<sup>167</sup> (**Figura 12**).

No **EAM**, as células endoteliais produzem potentes fatores quimiotáticos, incluindo o **MCP-1** e modulam o tônus vasomotor através da formação do **NO** e da **Prostaciclina I<sub>2</sub>**. Múltiplas interações entre as plaquetas, macrófagos e células musculares lisas têm sido documentadas no sentido de propiciar a resposta inflamatória. Estas interações (apresentadas na **Figura 13**) são desenhadas para fomentar o crescimento necessário para a reparação da lesão vascular. Nas artérias doentes, estes mesmos mecanismos esgotam-se, estimulando a formação de lesões vasculares patológicas<sup>7</sup>.



**Figura 13:** Moléculas importantes na resposta endotelial à lesão vascular, com o contributo plaquetário, muscular liso e endotelial

Adaptado de Ross et al<sup>7</sup>.

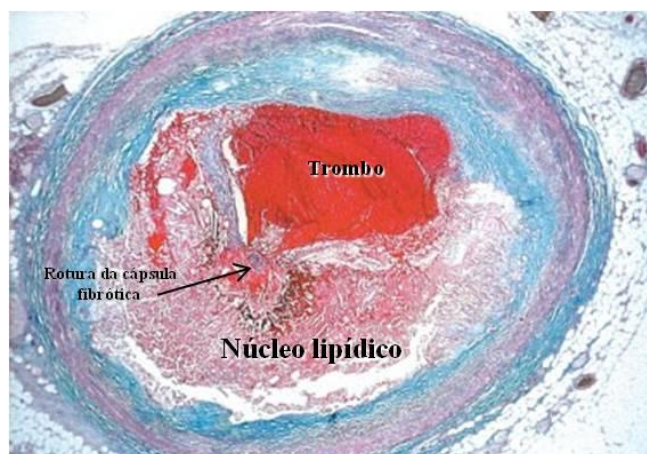
### 1.3.8. Mecanismos Trombóticos

Provou-se que a erosão da placa é a causa major de trombose coronária<sup>131, 168-171</sup>. A ideia da rotura da placa é relativamente recente<sup>172-173</sup>. Durante décadas, a única causa de isquemia, aguda ou crónica era considerada um aumento da necessidade metabólica miocárdica na presença de restrições de fluxo (insuficiência coronária) impostas mecanicamente pelas placas coronárias. A visualização histológica da placa em rotura com trombo convenceu muitos cientistas de que esta era a causa de **EAM**<sup>174</sup>.



As lesões coronárias sintomáticas contêm um misto variável de lesões crônicas e de trombose aguda. Como a natureza exata da mistura é desconhecida e própria do doente individual, o termo aterotrombose é, frequentemente, o mais usado para descrever a doença coronária aterosclerótica. Lesões estáveis são responsáveis pela angina crônica, enquanto a trombose aguda constitui um componente crítico das lesões responsáveis pelas SCA<sup>175-176</sup>.

Sabe-se hoje que muitas oclusões coronárias não resultam apenas da gravidade da estenose arterial<sup>4</sup>. Artérias sem estenose crítica têm, frequentemente, oclusões trombóticas que induzem EAM<sup>66</sup> (**Figura 14**). Esta distinção entre lesão *versus* diâmetro do lúmen desafia a nossa percepção clássica da anatomopatologia coronária, conforme revelada pela angiografia, permitindo introduzir a noção de **placa ativa** ou **vulnerável**<sup>177-178</sup>.



**Figura 14:** Trombo oclusivo após rotura de placa

Adaptado de Camn et al<sup>63</sup>.

## 1.4. Conclusão

A compreensão da aterosclerose, desde a experimentação animal até à investigação em populações humanas, provou ser frutuosa nos últimos 25 anos. A descoberta de citocinas relacionadas com células vasculares, dos processos inflamatórios envolvidos na placa vulnerável e a aplicação de marcadores inflamatórios, mudaram a nossa visão desta doença.

A “**teoria inflamatória**” fornece um conceito que permite a ligação aos fatores de risco clássicos, que convergem nas vias inflamatórias. Esta é também a pedra angular da ligação à clínica. Métodos de visualização molecular, ainda em estudo<sup>19, 179</sup>, permitirão caraterizar melhor a inflamação arterial e o desenvolvimento terapêutico. **A aterosclerose, define-se assim, como uma entidade inflamatória crônica, multifocal e fibroproliferativa em artérias de média e grande dimensão, iniciada e potenciada pela acumulação lipídica**<sup>13</sup>.

## Capítulo 2-MARCADORES DE INSTABILIDADE DA PLACA ATEROSCLERÓTICA CORONÁRIA

2.1. Anatomia	33
2.2. Síndrome metabólica	36
2.3. Idade e o gênero	38
2.4. Infecção	38
2.5. Inflamação sistêmica, de etiologia não adiposa	38
2.6. Epidemiologia	39
2.7. Dieta	39
2.8. Fatores metabólicos não dependentes da obesidade	39
2.9. Fatores trombogênicos	40
2.10. A terapêutica	42
2.11. Marcadores inflamatórios	43
2.11.1. Moléculas de adesão	43
2.11.2. Fator de Necrose Tumoral-alfa	43
2.11.3 Interleucina-6	44
2.11.4. Metaloproteinases de Matriz	45
2.11.5. Proteína C-Reativa	46
2.11.6. Outros marcadores	46



As alterações na compreensão da fisiopatologia da aterosclerose resumem-se a esta noção: de um entendimento “hidráulico”, passamos para uma perspetiva biológica, suportada pela inflamação vascular. Compreende-se, assim, que a placa aterosclerótica deixasse de ser interpretada como um problema de hipoperfusão por redução do lúmen vascular, para ser reconhecida como um processo dominado por forças biológicas, ainda que não completamente esclarecidas<sup>130 87, 180</sup>.

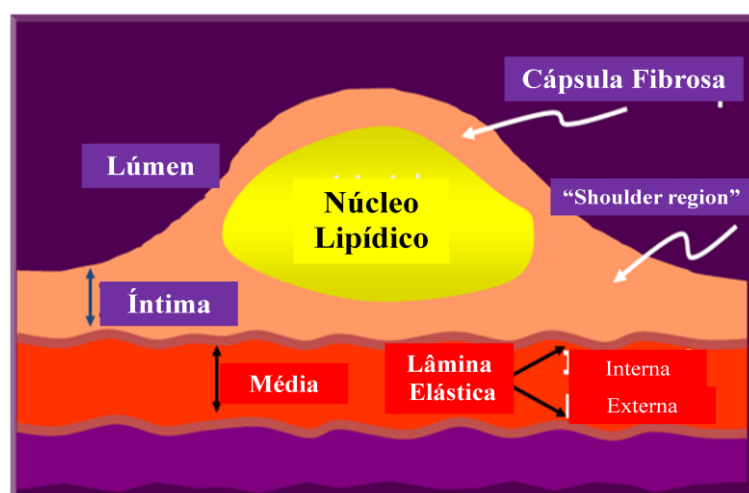
O prognóstico dos doentes com doença coronária crónica (para alguns dita estável) não é uniforme e depende de vários fatores, a saber: anatomia coronária, função ventricular esquerda e comorbilidades. Os dados relacionados com o prognóstico têm valor limitado, devido à natureza seletiva das populações incluídas nos estudos de sobrevida<sup>181</sup>, inferindo-se daí a necessidade de novos biomarcadores. Quando as manifestações agudas de doença coronária, **MS** e **EAM**, são valorizadas em conjunto, um em cada dois doentes, com doença *de novo* ou recorrente, morre dentro de 30 dias após a sua apresentação aguda<sup>182</sup>, o que torna a identificação da placa instável ainda mais premente.

Para compreender a “instabilidade da placa” é preciso perceber o delicado equilíbrio entre a agressão e a reparação, que agora constitui o entendimento dinâmico da doença arteriosclerótica. Na agressão incluem-se as citocinas inflamatórias, na reparação temos fatores de crescimento e a libertação de células progenitoras da parede arterial<sup>8, 57, 183-184</sup>.

## 2.1. Anatomia

Durante décadas o nosso conceito de patogénese na aterosclerose enfatizou a proliferação muscular lisa à volta de um núcleo de colesterol<sup>185</sup>. Uma placa típica consiste num centro lipídico rodeado por uma cápsula densa de tecido conetivo (**Figura 15**). O núcleo interno (*core*) contém numerosos macrófagos, que por sua vez, contém abundantes inclusões intracitoplasmáticas de colesterol (nas **células espumosas**)<sup>186-187</sup>.

A forma mais comum de disrupção da placa, a rotura da cápsula fibrosa, relaciona-se com o processo inflamatório<sup>188</sup>. As placas que tendem a formar trombos fatais partilham características morfológicas específicas, isto é, grandes acumulações de células inflamatórias e uma relativa escassez de células musculares lisas. Também apresentam uma cápsula fibrosa fina<sup>130</sup>. Compreendeu-se que mediadores inflamatórios libertados por linfócitos lesados, em particular o **interferão-gama**, podem impedir a capacidade das células musculares lisas para sintetizar fibrilhas de colagénio, que são indispensáveis para a integridade biomecânica da placa fibrosa<sup>13</sup>.



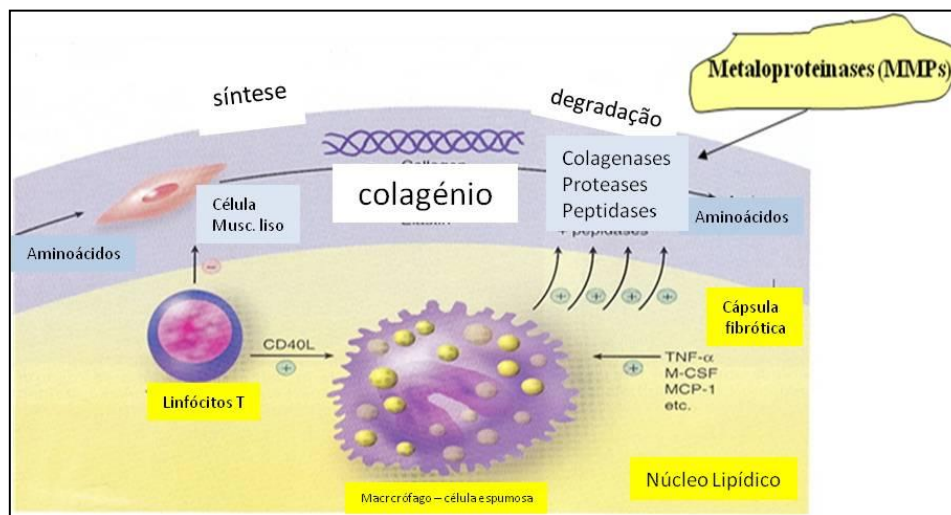
**Figura 15:** Anatomia da placa aterosclerótica

Adaptado de Libby et al<sup>187</sup>.

As lesões ateroscleróticas vão produzir enzimas capazes de degradar o colagénio (colagenases), de entre as quais a família das metaloproteinases de matriz (**MMPs**) libertadas ao nível da placa por citocinas inflamatórias<sup>189</sup>. Estas enzimas têm um papel relevante na regulação da placa fibrosa e interferem decididamente na sua capacidade para resistir à rotura<sup>190-193</sup> (**Figura 16**).

Inicialmente, admitiu-se que a rotura era resultado apenas do *stress* mecânico, no local de maior fragilidade da cápsula fibrosa (geralmente na *shoulder region*)<sup>194</sup>. Considerava-se que a probabilidade de tal evento acontecer nalguns doentes, e não noutros, estaria em relação direta com um maior número de placas nos primeiros e uma exposição fortuita ao sangue circulante de uma superfície trombogénica. Contudo, permanecia um paradoxo: a ausência de qualquer rotura/erosão da placa, em doentes que morreram de **EAM** e a presença de rotura de placas em indivíduos que morreram de causas não cardíacas<sup>4, 195</sup>.

Percebeu-se posteriormente que a variabilidade clínica das **SCA** deveria ter um substrato ainda por caraterizar. A angiografia pós **EAM** confirmava essa variabilidade: nalguns doentes existem poucas lesões, em vasos globalmente saudáveis<sup>196-197</sup>, enquanto noutros doentes encontramos múltiplas lesões e um padrão sugestivo de instabilidade persistente ou cíclica, que potencia a trombose<sup>198</sup>. Na análise da anatomopatologia das placas, a variabilidade é ainda mais acentuada: pode acontecer existir trombo sem rotura, neste caso existe erosão da placa e deteta-se em cerca de 40% dos doentes com **SCA**<sup>199-200</sup>. Também pode haver rotura sem trombose em cerca de 20% dos indivíduos, que faleceram de causas não cardíacas (achado relacionável com os fatores de risco clássicos<sup>201</sup>).



**Figura 16:** Dinâmica síntese/degradação da placa aterosclerótica. Papel das metaloproteinases  
Adaptado de Libby et al<sup>187</sup>.

Os estudos não invasivos provam que 80% dos dadores de transplante, com 40-50 anos, têm placas ateroscleróticas<sup>202</sup>. Tanto a Ecografia Intravascular (**IVUS**), como a autópsia, demonstraram que a rotura da placa é muito frequente<sup>203-205</sup>. Compreendeu-se, recentemente, que pode haver ativação multifocal de placas, pelo *milieu* inflamatório que é diferente de doente para doente<sup>206-207</sup>. Este dado explica a variabilidade presente na clínica e nos estudos angiográficos.

A placa em rotura pode evoluir para a cura. O processo deve-se à presença de trombos em multicamada, que lentamente se organizam e aumentam o conteúdo fibroso da placa. Esta situação pode explicar a evolução por fases, em vez da evolução linear que caracteriza outras doenças<sup>208</sup>. Todavia, muito é ainda desconhecido. Os estudos com **IVUS** apontam para que, aos dois anos após **EAM**, apenas 50% das placas fissuradas evoluíram para a cura<sup>209</sup>.

A relação íntima/média da ultrassonografia carotídea apresenta a possibilidade de, clinicamente, ajuizar da placa aterosclerótica e pode ser associada a um maior risco de eventos coronários<sup>89</sup>.

## 2.2. Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica descreve a combinação de vários fatores de risco. Os fatores mais importantes desta síndrome estão expressos no **Quadro 1**, dos quais destacamos a obesidade central ou visceral (avaliada clinicamente pelo perímetro abdominal) <sup>68, 210</sup>. Recentemente foi associada a processos inflamatórios e a perturbações da coagulação, que potenciam o **EAM**<sup>211-212</sup>.

### Quadro 1: Critérios atuais para o diagnóstico da Síndrome Metabólica

Pelo menos três dos seguintes:

- 1-Obesidade central: cintura >102 cm nos homens, >88 cm nas mulheres
- 2-Triglicerídeos elevados:>150 mg/dl
- 3-Baixo HDL: < 40 mg em homens e < 50 mg em mulheres
- 4-Hipertensão arterial: sistólica>130 mmHg e/ou diastólica>85 mmHg, ou já em tratamento prévio
- 5-Intolerância à glicose:>100 mg/dl, ou diabetes mellitus do tipo 2 prévio\*

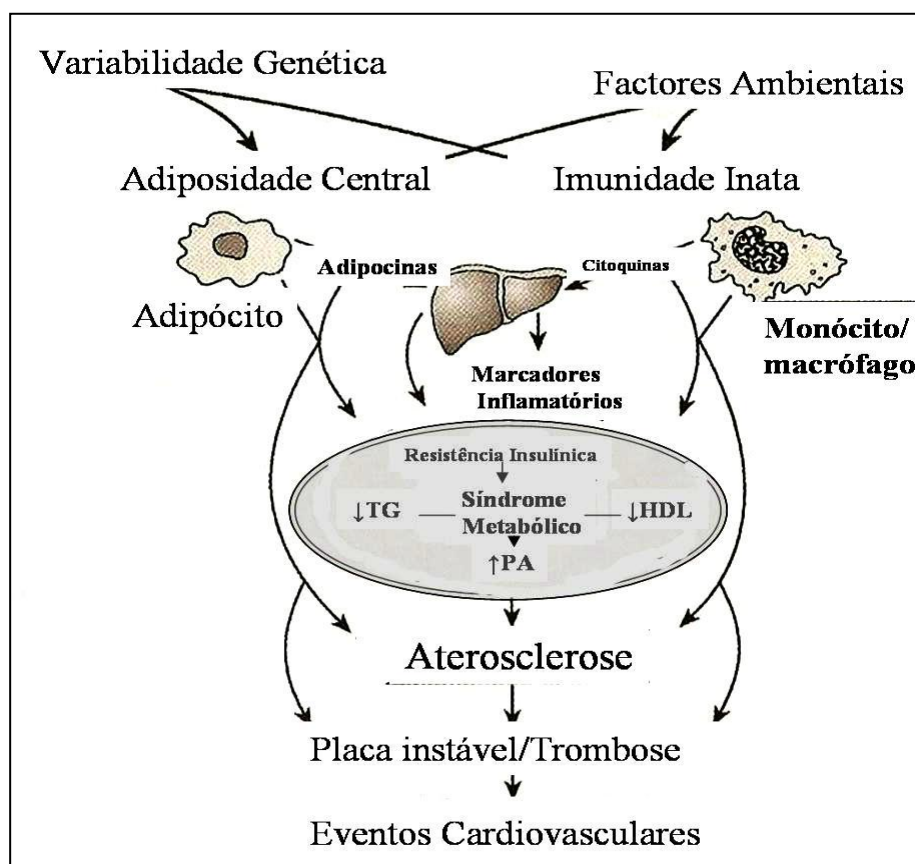
\*De acordo com a revisão de 2004 do NCEP Report – ATP III<sup>213</sup>

O tecido adiposo é um órgão com várias funções: isolamento térmico, barreira física ao trauma, armazenamento energético e secreção de proteínas e péptidos bioativos com ação local e à distância<sup>214-216</sup>. A capacidade de armazenamento energético é ilimitada. Resulta do aumento das reservas de cada adipócito (favorecimento da lipogénese relativamente à lipólise) e da replicação e diferenciação de pré-adipócitos <sup>69</sup>.

Como órgão secretor, o tecido adiposo apresenta características únicas<sup>158, 161, 217-218</sup>. Encontra-se disperso pelo organismo, em depósitos, sem ligação física entre si, cuja atividade secretória é regulada por mecanismos humorais e hormonais, não totalmente esclarecidos. Nesses depósitos individuais, encontram-se vários tipos de células (macrófagos, fibroblastos, pré-adipócitos e adipócitos), com atividade secretória variável <sup>69</sup>. As **adipocinas**, são os compostos segregados pelo tecido adiposo. Muitos têm capacidade imunológica e são também produzidos por outros tecidos, sendo difícil determinar exatamente a contribuição do tecido adiposo para os níveis de adipocinas circulantes<sup>69</sup>, uma vez que os mecanismos moleculares de síntese e exocitose não estão ainda totalmente caracterizados<sup>70, 219-220</sup>. De entre estas adipocinas

sublinhamos as pró-inflamatórias (como o **TNF- $\alpha$** ) e anti-inflamatórias (ex. **adiponetina**)<sup>69</sup>. Os níveis baixos de **adiponetina** são um forte preditor do risco para EAM<sup>221-222 223</sup>.

As adipocinas com função imunológica, como a **IL-6** e o **TNF- $\alpha$** , têm um papel ativo na instabilidade da placa coronária. O tecido adiposo segrega também fatores de complemento B, C3 e D (**adipsina**). Todos estes marcadores são produzidos pelos adipócitos em resposta a estímulos infecciosos ou inflamatórios e contribuem significativamente para a inflamação sistêmica<sup>69, 220</sup>. O desequilíbrio de produção entre as citocinas pró e as anti-inflamatórias participa no desenvolvimento acelerado da aterosclerose e, por extensão, da instabilidade da placa<sup>224</sup> (**Figura 17**).



**Figura 17:** Relação entre a síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e placa instável

Adaptado de Ramrakha et al<sup>119</sup>.

A acumulação de tecido adiposo **ectópico**, em particular visceral, difere funcionalmente da localização subcutânea, por conter maior acumulação de macrófagos e de citocinas pró-inflamatórias<sup>225</sup>. Passou também a valorizar-se o tecido adiposo em torno dos vasos sanguíneos, em particular, coronários e aorta<sup>226</sup>, bem como em torno do pericárdio<sup>227-228</sup>.

A presença de síndrome metabólica (no seu conjunto) duplica o risco de **EAMs** (*Odds Ratio* 2.01). Outros preditores desta síndrome, tomados independentemente, são o baixo **HDLc** (OR 1.35), hipertensão arterial (OR 1.44) e hipertrigliceridemia (OR 1.66)<sup>89</sup>.

### 2.3. Idade e Gênero

A doença coronária é multifatorial e poligénica, causada pela interação entre o estilo de vida e o meio ambiente<sup>119</sup>. Considera-se história familiar positiva quando um familiar de primeiro grau tem doença coronária antes dos 55 anos (homens), ou antes dos 65 anos (mulheres). A positividade associa-se a um aumento de 75% de risco para **EAM** nos homens e de 84% nas mulheres, sendo que o risco duplica se ambos os pais foram afetados<sup>119</sup>.

A idade da medula é importante na resistência à aterosclerose e admite-se que possa ser considerada um marcador de risco para **EAM**<sup>57, 183, 229</sup>. Deste modo, a ausência de medula competente pode contribuir para a incapacidade para a reparação da placa<sup>57</sup>. Existem até estudos que atribuem à inibição da Hidroxi-Metil-Glutamil-Coenzima-A-Redutase ou **HMG-CoA** (a enzima responsável por uma etapa importante na síntese do colesterol) a capacidade para facilitar a proliferação das células progenitoras medulares<sup>230</sup> e, desta forma, fornecer um contributo para estabilizar a placa. Também a **eNOS** parece ser fundamental no recrutamento de células progenitoras<sup>231</sup>.

### 2.4. Infecção

Num passado recente, alguns investigadores especularam que agentes infecciosos tais como a *Chlamidia Pneumoniae* e o Citomegalovírus<sup>232-233</sup>, podiam ser a causa primária da ativação linfocitária que caracteriza a inflamação da placa<sup>234</sup>. No entanto, mais recentemente, demonstrou-se que se existe qualquer relação esta é indireta, possivelmente autoimune<sup>130</sup>.

### 2.5. Inflamação Sistémica de Etiologia Não Adiposa

A ligação entre a inflamação e a prevalência de doença coronária tem sido efetuada de muitas outras formas, sendo que a mais evidente é a de que indivíduos com uma resposta inflamatória permanentemente solicitada têm um maior risco de doença coronária<sup>235</sup>. Alguns autores advogam mesmo que doenças inflamatórias crónicas devam ser consideradas fatores de risco coronário independente<sup>236-237</sup>. A interface entre a inflamação não vascular e a doença cardiovascular já foi ultrapassada com o uso de agentes terapêuticos de índole cardiovascular

(como as estatinas) em entidades eminentemente inflamatórias, como no Lúpus Eritematoso Sistêmico<sup>238</sup> e na Esclerose Múltipla<sup>239</sup>.

A periodontite é uma doença crônica infecciosa, que atinge cerca de 20-50% da população, dependendo do país em questão<sup>156</sup>. Trata-se de uma entidade em que a acumulação bacteriana da gengiva é o fator iniciador e a respetiva resposta imunitária determina a destruição do osso subjacente. Os leucócitos ativados presentes nos tecidos gengivais são responsáveis pela geração de quantidades elevadas de mediadores inflamatórios<sup>156</sup> e, portanto, também particularmente importante na manutenção do *milieu* inflamatório que favorece a instabilidade da placa<sup>19, 156, 240</sup>.

## 2.6. Epidemiologia

Outro fator importante na doença coronária e a favor da inflamação como potenciadora de **EAM** é a de que uma parcela significativa da população desenvolve doença clínica do espectro arteriosclerótico, apesar de, pelos fatores de risco clássicos, não se encontrar na categoria de alto risco<sup>241</sup>. Alguns autores referem que os fatores de risco convencionais estão associados a menos de metade dos eventos cardiovasculares<sup>242-243</sup>. Nesses indivíduos parecem estar implicados outros fatores relacionados com a homeostasia, inflamação e trombogénese<sup>244</sup>.

Em diferentes países, os fatores de risco convencionais parecem não ter o mesmo efeito associativo. Existe alta prevalência de doença coronária em populações afro-caribenhas<sup>245</sup>, apesar de existir um baixo consumo tabágico. Na China apesar do alto índice de tabagismo a prevalência de doenças cardiovasculares é baixa<sup>246</sup>.

## 2.7. Dieta

O consumo de lípidos de baixa qualidade e de alimentos ricos em açúcar ativa o sistema imunitário inato, pela produção de citocinas pró-inflamatórias associada a uma redução de citocinas anti-inflamatórias<sup>247</sup>. A dieta mediterrânica associa-se a níveis mais baixos de citocinas inflamatórias<sup>247</sup>.

## 2.8. Fatores Metabólicos Não Dependentes da Obesidade

A **homocisteína** é um aminoácido intermédio, formado enzimaticamente a partir da metionina, aminoácido essencial cujo metabolismo em seres humanos depende da ingestão de vitamina B6, B12 e do ácido fólico. Existe uma forte relação entre indivíduos com homocistinúria, homozigotos para a deficiência de cistationina-beta-sintetase, e uma forma



grave e prematura de doença coronária. Esta doença precoce resulta de vários mecanismos: (1) disfunção endotelial, com relaxamento vascular reduzido<sup>248</sup>, (2) promoção do efeito mitogénico nas células do músculo liso vascular<sup>249</sup>, (3) activação do factor V<sup>250</sup>, (4) inativação do Ativador de Plasminogénio Tecidual (**tPA**)<sup>251</sup> e (5) inflamação endovascular<sup>252</sup>. Em estudos clínicos, com doença coronária confirmada angiograficamente, foi possível documentar esta relação quer com o risco de eventos cardiovasculares, quer com a mortalidade global<sup>253</sup>.

A outra molécula preditora de risco para o **EAM** é a **Lp(a)**. Esta pertence a um grupo de partículas lipoproteicas semelhantes ao **LDLc** tanto pela composição lipídica, como por possuir apolipoproteína B-100 na sua superfície. A principal diferença está na presença da glicoproteína Apo A ligada à Apo B-100. Os níveis séricos de **Lp(a)** variam entre populações e parecem ser determinados por fatores hereditários<sup>254</sup>. Os mecanismos que regulam a **Lp(a)** são desconhecidos<sup>87</sup>, mas sabe-se que a insuficiência renal, a síndrome nefrótica, o transplante renal e a diálise aumentam a **Lp(a)**<sup>87</sup>. A **Lp(a)** também aumenta nas mulheres pós-climatério e pode relacionar-se com o seu incremento no risco cardiovascular<sup>255</sup>. Está, também, associada a doença coronária prematura<sup>254, 256</sup>. Contudo, sabemos que a acção da **Lp(a)** parece ser semelhante à **LDLc** e, como naquela molécula, a oxidação de **Lp(a)** confere maior aterogénese à partícula<sup>257-258</sup>.

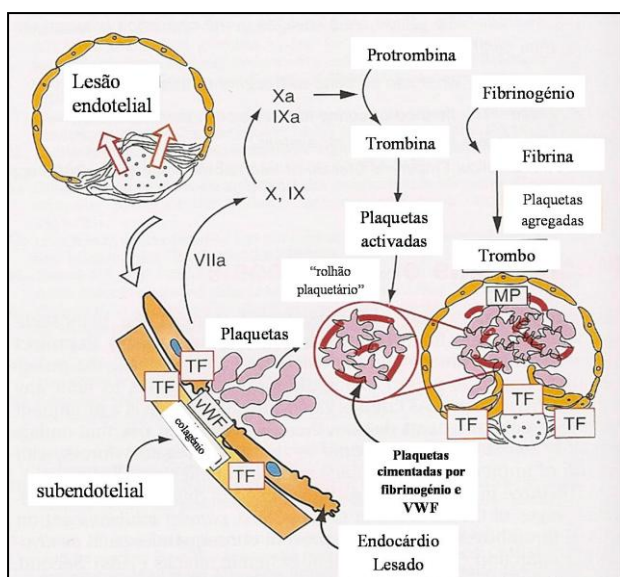
Outras propriedades da **Lp(a)**, que se associam à sua importância clínica são: efeito antifibrinolítico, pela inibição da ação fibrinolítica do plasminogénio<sup>259</sup>, aumenta a expressão das **CAMs** em células endoteliais e potencia o **PAI-1**, por outro lado, inativa o Inibidor do Fator Tecidual (**TFPI**)<sup>258</sup>.

## 2.9. Fatores Trombogénicos

A molécula de fibrinogénio, de origem hepática, consiste numa glicoproteína com três cadeias polipeptídicas (alfa, beta e gama), cuja síntese é controlada por três genes no cromossoma 4. O fibrinogénio é fundamental para a adesão e a agregação plaquetária, formação do trombo de fibrina e aumento da viscosidade plasmática (**Figura 18**).

O fibrinogénio identifica-se como um fator de risco independente para **EAM**<sup>260-261</sup> e a sua interação com os fatores de risco convencionais também já foi estabelecida<sup>262</sup>. Os níveis séricos de fibrinogénio são influenciados por fatores genéticos e ambientais. Os homens têm níveis mais altos do que as mulheres e existem diferenças étnicas<sup>87</sup>. O nível sérico de fibrinogénio aumenta com a idade, a massa corporal, com o **LDLc**, e com a **Lp(a)**, com a leucocitose e com a menopausa<sup>260</sup>.



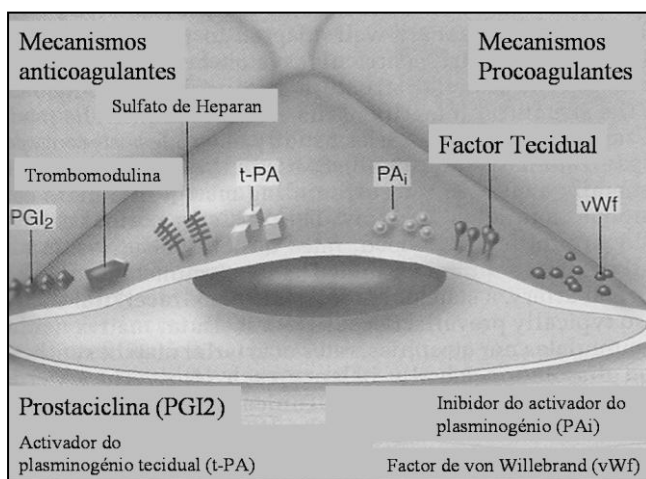


**Figura 18:** Mecanismos envolvidos na formação do trombo

Adaptado de Opie et al<sup>111</sup>

Finalmente, acredita-se que os processos inflamatórios, presentes na **RFA**, traduzindo-se num aumento da velocidade de sedimentação e da **CRP**, são fator fundamental na elevação dos níveis de fibrinogênio, o que explicaria a maior trombogenicidade associada à inflamação de qualquer etiologia<sup>87</sup>.

A placa vulnerável é relativamente rica em **Fator Tecidual** (Fator III, ou Fator tecidual plaquetário), induzindo grande perturbação entre os mecanismos que favorecem a coagulação e os mecanismos pró-fibrinolíticos (anticoagulantes) já que aquela molécula é fortemente pró-trombótica (**Figura 19**). O **Fator III**, que pertence à coagulação intrínseca, relaciona-se com uma família de proteínas chamada “recetor de citocinas classe II” e depende de sinalização inflamatória, que está presente desde a fase de formação da placa aterosclerótica, passando pela progressão, até às complicações clínicas<sup>14</sup>.



**Figura 19:** Moléculas importantes no equilíbrio anticoagulante e pró-fibrinolítico que se deteta ao nível endotelial.

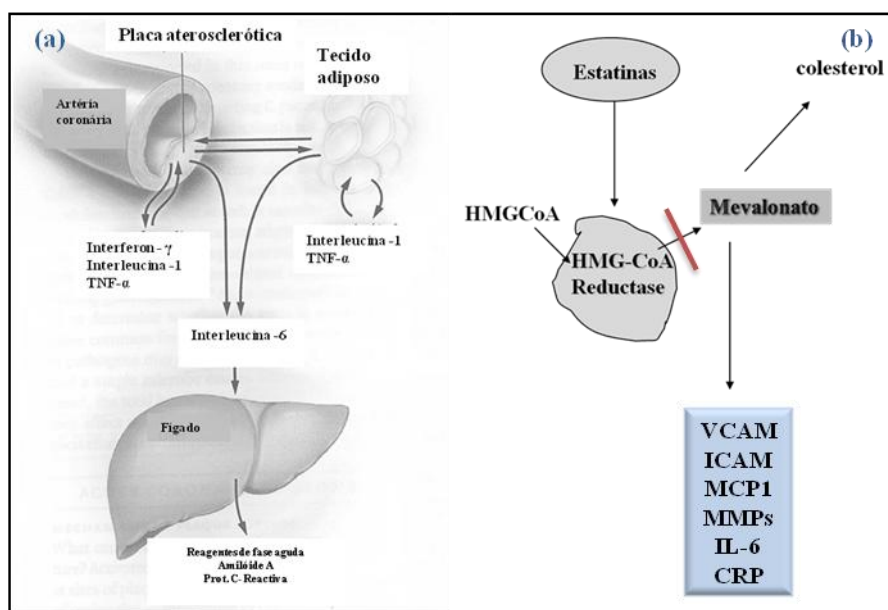
Adaptado de Libby et al<sup>66</sup>.

Mediadores inflamatórios, como a **IL-1**, aumentam a produção do pró-coagulante Inibidor do Ativador do Plasminogênio (**PAI-1**), que é um bloqueador da fibrinólise endógena (**Figura 19**). A inflamação, em conclusão, não só potencia a trombogenicidade da placa, como também limita a fibrinólise, criando, em determinadas circunstâncias, um importante gradiente a favor da ocorrência do **EAM**<sup>263</sup>.

## 2.10. Terapêutica

Outro fator de risco, ignorado e importante nas **SCA**, é a resistência ao Ácido Acetilsalicílico (**AAS**). O **AAS** é um fármaco eficaz na prevenção de complicações da doença aterosclerótica<sup>264</sup>. No entanto, também está demonstrado que o **AAS** falha na prevenção de 81% dos eventos cardiovasculares em doentes de alto risco<sup>87</sup>. Estima-se de que 5% a 45% da população não obtém efeito antiplaquetário adequado<sup>265-266</sup>.

De entre os possíveis mecanismos responsáveis pela ineficácia destacam-se as vias diferentes de ativação plaquetária, não afetadas por aquele agente, biosíntese de tromboxano **AAS**-insensível, polimorfismos de glicoproteínas plaquetárias e estados de elevado *turnover* plaquetário<sup>87</sup>. Além disto, os investigadores do estudo multicêntrico TIMI 11 B identificaram o uso prévio de **AAS** como um fator de risco independente, de mau prognóstico, em doentes com **AI** e **EAMSSST**. A razão postulada para o pior prognóstico desse grupo de doentes foi a resistência ao **AAS** e portanto a existência de um estado pró-trombótico<sup>267</sup>.



**Figura 20:** A inibição da síntese do Mevalonato pelas estatinas

O Mevalonato é necessário para a síntese de vários mediadores inflamatórios (b), fundamentais para a manutenção da inflamação sistêmica e vascular (a). Adaptado de Hansson, 2005<sup>40</sup>.

As estatinas são, até agora, os únicos agentes verdadeiramente eficazes na estabilização da placa e da doença aterosclerótica<sup>268</sup>, pelos seus efeitos pleiotrópicos, explicáveis pela inibição da síntese do **Mevalonato**, que é importante não só para a síntese do colesterol, mas também para a síntese dos marcadores inflamatórios e, por consequência, para a inflamação vascular<sup>40, 269</sup> (**Figura 20**).

Provou-se que as estatinas inibem as enzimas Cicloxigenase 2 (**COX2**) e **MMP9** nas células endoteliais. Estas capacidades poderão contribuir para a estabilidade da placa. A **COX2**<sup>270</sup> está aumentada na inflamação e na angiogénese e também nas placas arterioscleróticas onde se localiza com as **MMPs** envolvidas no enfraquecimento da cápsula<sup>268</sup>.

## 2.11. Marcadores Inflamatórios

Com o contínuo recrutamento de células inflamatórias e proliferação de células do músculo liso, há eventual formação da placa aterosclerótica madura, possuindo uma cápsula fibrosa que separa o conteúdo lipídico pró-trombótico do lúmen vascular. O evento coronário ocorre quando existe progressivo afinamento da cápsula fibrosa até a sua rotura, causando exposição do conteúdo e formação de trombo. Cada passo desse processo é mediado e acelerado pela inflamação<sup>87</sup>.

### 2.11.1. Moléculas de Adesão

As moléculas de adesão são importantes marcadores de instabilidade da placa coronária<sup>271</sup>, quer as **Seletinas**<sup>272</sup>, quer as **CAMs**<sup>273-274</sup>. Em estudos experimentais há aumento da expressão de **Seletina P** após a administração de dieta rica em colesterol<sup>275</sup> e há diminuição na formação de placas ateroscleróticas e da migração de leucócitos após a administração de anticorpos contra a **Seletina P**<sup>276</sup>. Também já se demonstrou a relação entre os níveis de **Seletina P** sérica e o índice de futuros eventos cardiovasculares, conferindo um risco 2,2 vezes maior para o desenvolvimento de doença coronária<sup>277</sup>.

O valor preditivo de risco da **ICAM-1** quando elevado, constitui um fator de risco independente para eventos coronários futuros<sup>26, 47, 278</sup>. Acrescenta-se que o risco aumenta com o tempo de seguimento dos doentes, corroborando o efeito importante da **ICAM-1** como fator de risco independente, confirmado por uma meta-análise compilando 27 estudos<sup>279</sup>.

### 2.11.2. Fator de Necrose Tumoral-alfa

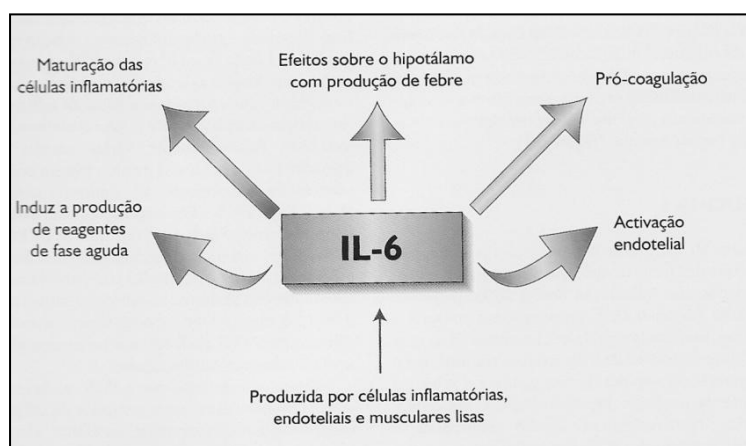
O **TNF- $\alpha$**  é bastante ativo na placa<sup>69</sup>. No **EAM** associa-se a disfunção ventricular e a edema pulmonar, ativa monócitos e fomenta a síntese das interleucinas 1,6 e 8, que, por sua vez,

se relacionam com a expressão de **ICAM-1**, promovendo a adesão leucocitária<sup>135</sup>. Provou-se, também, que a neutralização do **TNF- $\alpha$**  pode melhorar a função ventricular esquerda pós-isquemia aguda<sup>280</sup>. Além disso, o **TNF- $\alpha$**  causa lesão endotelial vascular direta, por iniciar vias pró-coagulantes e induzir apoptose de células endoteliais coronárias<sup>281</sup>.

O **TNF- $\alpha$**  está ligado aos níveis de colesterol **LDLox** em placas ateroscleróticas, bem como à sua instabilização causando a degradação da matriz colagenosa ao aumentar a indução **MMPs**<sup>282-283</sup>. Em doentes estáveis pós-enfarte, o **TNF- $\alpha$**  está associado a um maior risco de recorrência de eventos coronários<sup>284</sup>.

### 2.11.3. Interleucina-6

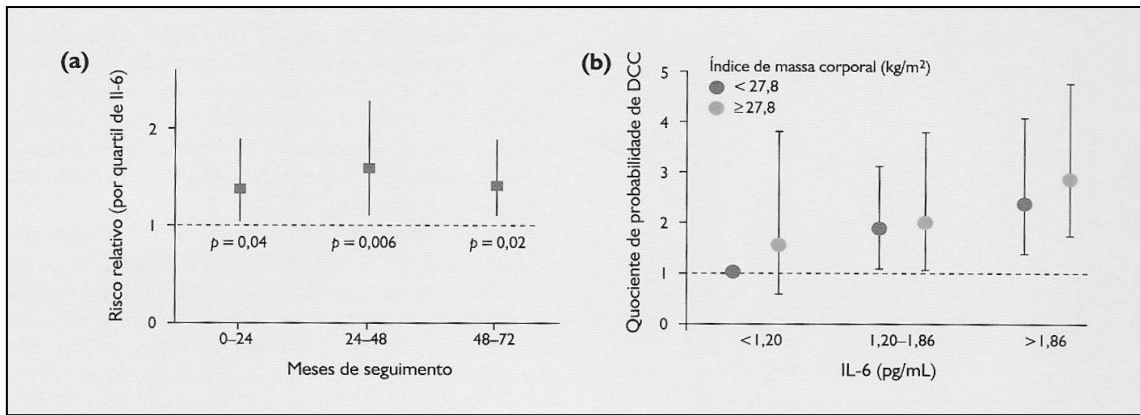
A **IL-6** é uma citocina imunomoduladora com ação pró-inflamatória e endócrina. O tecido adiposo (preferencialmente visceral) é a principal fonte de **IL-6** circulante nos estados não inflamatórios<sup>214-215</sup>. Os seus níveis diminuem com o emagrecimento<sup>69</sup> e é um marcador de Insulinorresistência<sup>220</sup>.



**Figura 21:** Representação esquemática dos múltiplos efeitos biológicos da **IL-6**

Adaptado de Cefalu et al<sup>285</sup>.

Já se relacionou a **IL-6** com processos vasculares comuns, como a vasoconstrição mediada pela angiotensina<sup>56</sup>. Tem efeitos sobre a coagulação e sobre a ativação endotelial. Epidemiologicamente, já se provou que a inflamação vascular pode ser detetada pela elevação da **IL-6**, produzida na parede dos vasos<sup>184</sup>. A **IL-6**, de resto, é uma citocina plurivalente, com efeitos imunológicos humorais e celulares relacionados com inflamação, defesa do hospedeiro e lesão tecidual<sup>184, 285-286</sup> (**Figura 21**).



**Figura 22:** Risco de enfarte do miocárdio e **IL-6**

Dados evidenciando: (a) o risco de enfarte incidental do miocárdio em homens aparentemente saudáveis por quartis crescentes de **IL-6**; (b) a probabilidade de risco de **EAM** em mulheres pós-climatério. Adaptado de Ridker<sup>32</sup> e de Pradhan<sup>287</sup>.

Em indivíduos aparentemente saudáveis, os níveis de **IL-6** sobem com o aumento do número de fatores de risco tradicionais presentes<sup>32</sup> (**Figura 22**). Também já se demonstrou o aumento de **IL-6** no local de formação do trombo<sup>226</sup>. Em doentes com **AI**, a **IL-6** sérica elevada está associada à maior mortalidade intrahospitalar<sup>288</sup> e existe uma correlação de risco independente entre os níveis iniciais de **IL-6** com os eventos coronários futuros<sup>32</sup>

#### 2.11.4. Metaloproteinasas de Matriz

As **MMPs** são uma família de endopeptidases que controlam a matriz extracelular e estão envolvidas num grande espectro de doenças, incluindo cardiomiopatias, insuficiência cardíaca congestiva e aneurisma aórtico<sup>130, 289-290</sup>. Nas placas ateroscleróticas, podem contribuir decisivamente para a vulnerabilidade que leva ao enfarte do miocárdio e, na verdade, níveis mais elevados de **MMP9** parecem estar relacionados com eventos cardiovasculares futuros<sup>291</sup>. As **MMPs** promovem a patogénese da aterosclerose através da facilitação da migração das células musculares lisas e da lâmina elástica interna, onde proliferam e ajudam a formação da placa<sup>292</sup>. Em sentido oposto, as **MMPs** também podem diminuir o volume da placa pela degradação da matriz extracelular da íntima<sup>293</sup>. A depleção dos componentes da matriz da cápsula fibrosa causada por um desequilíbrio entre a síntese e a degradação, implicando o afinamento da cápsula, é determinante neste contexto<sup>294-296</sup>.

A atividade das **MMPs** é controlada por inibidores teciduais endógenos conhecidos como moléculas **TIMP** (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*)<sup>297</sup>. Em doentes coronários, a presença de **TIMP-1** é um preditor independente para morte cardiovascular futura<sup>297</sup>.

### 2.11.5. Proteína C-Reativa

A **CRP** é um reagente de fase aguda usada, clinicamente, como um marcador de inflamação sistémica. É produzida pelo fígado e pelo tecido arterial e libertada após estímulo direto da IL-6<sup>298</sup>. De entre o número crescente de marcadores inflamatórios descritos na literatura, a **hs-CRP** destaca-se e parece apresentar a relação mais consistente com *endpoints* clínicos, no que se refere à placa vulnerável<sup>299-304</sup>. A **CRP** um indicador distal e não específico.

A **hs-CRP** está mais elevada em pessoas que são sedentárias<sup>305</sup>, em qualquer idade<sup>306-308</sup> e relaciona-se com fatores de risco cardiometabólico como a obesidade<sup>309-311</sup>, bem como com a presença de aterosclerose subclínica e progressão de aterosclerose, pior prognóstico e um maior número de procedimentos durante a hospitalização<sup>207, 299, 302, 312-315</sup>. Existem provas de que a **CRP** é útil para reclassificar as pessoas em risco intermédio<sup>30, 298, 316-320</sup>.

Dados experimentais demonstraram a abundante presença de **CRP** em lesões arterioscleróticas e identificaram a **CRP** como um indutor de várias vias patogénicas ao nível do endotélio vascular: a **CRP** estimula a interação leucócito-endotélio e leucócito-citoquina<sup>321-322</sup>, diminui a síntese da **eNOS**, bem como a bioatividade desta<sup>323-324</sup>. A **CRP**, ainda, aumenta a síntese de **LOX-1** (recetor para a LDLox expresso em células endoteliais, crucial para a formação de **LDLox**<sup>325</sup>), promove a apoptose<sup>326</sup> e induz um estado protrombótico através da estimulação de fator tecidual das células mononucleares endoteliais<sup>327</sup> e musculares lisas<sup>328</sup>. Apresenta capacidade para induzir menor capacidade fibrinolítica<sup>329</sup>. Promove a expressão e síntese de uma variedade de fatores pró-inflamatórios como a **IL-1**, **IL-6**, **TNF- $\alpha$** , **ICAM-1** e **VCAM-1**<sup>330</sup> e tem a potencialidade para regular a fagocitose do **LDLc**<sup>321</sup>. Está também implicada como um ativador de complemento dentro da placa aterosclerótica<sup>87, 331-335</sup>. Consequentemente, alguns autores postulam um novo paradigma no qual a **CRP** não deveria só ser considerada como um fator de risco cardiovascular, mas um participante ativo na patogénese da doença cardiovascular<sup>336-338</sup>.

### 2.11.6. Outros Marcadores

As **quimiocinas** são moléculas quimiotáticas de especial importância na resposta vascular inflamatória à aterosclerose<sup>180</sup>. Se compreendermos que a aterosclerose é criticamente moldada pelo recrutamento de leucócitos durante todas as fases da doença, perceberemos de



imediatamente, a importância das quimiocinas. Uma determinada quimiocina pode estar relacionada com diferentes tipos celulares e em diferentes modelos de lesão vascular<sup>339</sup>. A atividade destas quimiocinas está intimamente ligada à instabilidade da placa.

De entre os agentes estudados, na caracterização da inflamação vascular, está o **complexo proteico NF-κB** (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Este complexo proteico controla a transcrição de DNA. Encontra-se em todos os animais e está envolvido em respostas celulares a estímulos como o *stress*, libertação de citocinas, radicais livres, irradiação ultravioleta, **LDLox** e a múltiplos antígenos bacterianos e virais. O **NF-κB** tem um papel fundamental na regulação da resposta imune à infeção (as cadeias leves *kappa* são componentes fundamentais das imunoglobulinas). Inversamente, a regulação incorreta do **NF-κB** está ligada ao cancro e a doenças, inflamatórias e autoimunes, choque séptico e alterações da imunidade. Pensa-se que é este fator que controla os processos iniciais da inflamação vascular, nomeadamente a adesão leucocitária e a quimiotaxia<sup>184</sup>. Um trabalho recente provou mesmo a relação entre a expressão de **NF-κB** e a atividade monocitária pela via da **IL-6**<sup>184</sup>.

Em biologia, as **cavéolas ou caveolae** (latim para pequenas cavernas), são um pequeno tipo de jangadas lipídicas, pequenas (50–100 nanómetros), que são invaginações da membrana plasmática, especialmente em células endoteliais e adipócitos. Estas estruturas, são ricas em proteínas e lípidos (como colesterol) e têm funções relacionadas com a transdução de sinais. Acredita-se que têm um papel na endocitose, oncogénese, inclusão de bactérias patogénicas e de certos vírus<sup>340</sup>. As **caveolae** participam em situações inflamatórias crónicas e noutras patologias incluindo na aterosclerose<sup>340</sup>. São importantes reguladoras do tónus vascular através da modulação da **eNOS**<sup>340</sup>. A atividade destas estruturas é regulada por uma proteína citoplasmática, a **Cavina**. Esta proteína parece ter um efeito protetor antiaterosclerótico importante na regulação da estabilidade da placa<sup>340</sup>.

Outro aspeto ainda por esclarecer é o da inflamação da matriz extracelular e a **resposta angiogénica**. A inflamação e a angiogénese estão frequentemente ligadas em situações patológicas tais como a aterosclerose, a diabetes e a artrite<sup>193</sup>. A permeabilidade capilar, que constitui uma consequência precoce da inflamação e promove a deposição de uma matriz de fibrina, tem tido atenção recente e parece responsável pela instabilidade da placa<sup>193</sup>.

O **stress oxidativo** também contribui para os mecanismos de aterosclerose e de instabilidade da placa. Os biomarcadores da oxidação, como o **MDA** (Malonaldeído) podem representar indicadores independentes de risco na doença coronária, relacionando-se com os marcadores de oxidação, com novos eventos cardiovasculares e com a **IL-6**<sup>374</sup>.

Finalmente, outras moléculas alvo no estudo da instabilidade da placa são os **TLRs** (*toll like receptors*), que medeiam as respostas imunitárias inatas e adaptativas<sup>226, 341-40, 189, 312, 378-379</sup>. A ativação de **TLRs** induz a produção de citocinas pró-inflamatórias (como a **IL-6** e o **TNF- $\alpha$** )<sup>343</sup> e até de moléculas como o **NO**<sup>344</sup>. Estas respostas permitem a eliminação dos microrganismos invasores. Um estudo recente relacionou os leucócitos e a expressão **TLR** com trombos coronários<sup>226, 345-346</sup>.

Um outro marcador estudado foi o recetor **CD40L**<sup>347-349</sup>. Esta molécula é libertada aquando da ativação plaquetária. Existe evidência de que o **CD40L** tem um papel importante na progressão da doença e na instabilidade da placa<sup>350-352</sup>. O sistema **CD40L** está distribuído numa variedade de células leucocitárias e não leucocitárias, incluindo células musculares endoteliais<sup>353</sup> e plaquetas ativadas<sup>354</sup>. O **CD40L** é pró-inflamatório para as células endoteliais e promove a coagulação pela indução da expressão de fator tecidual nos monócitos e células endoteliais<sup>355-356</sup>. Demonstrou-se que o **CD40L** é necessário à estabilidade e consistência do trombo<sup>357</sup> e identifica os doentes que mais beneficiam de terapêutica antiplaquetária mais agressiva<sup>350</sup>.

As **troponinas cardíacas** são marcadores sensíveis e específicos de necrose miocárdica celular e têm-se tornado instrumentos inestimáveis na avaliação de doentes com **SCA**<sup>358</sup>. Contudo, as troponinas não estão ativamente envolvidas na fisiopatologia das **SCA**, mas representam um marcador sentinela muito usado no diagnóstico e estadiamento do **EAM**<sup>359-362</sup>. A elevação das troponinas após **EAM** tem implicações prognósticas negativas. Vários estudos angiográficos e angioscópicos demonstraram que a magnitude dos trombos intracoronários é relacionada com os níveis de troponina<sup>363</sup> e estes com um prognóstico adverso<sup>362-363</sup>. Portanto, a troponina é considerada um marcador indireto para a placa ativa e para o trombo intracoronário<sup>359-360, 362</sup>.



## Capítulo 3-OBJETIVOS

3.1. Objetivos	50
3.2. Racional	50

### 3.1. Objetivos

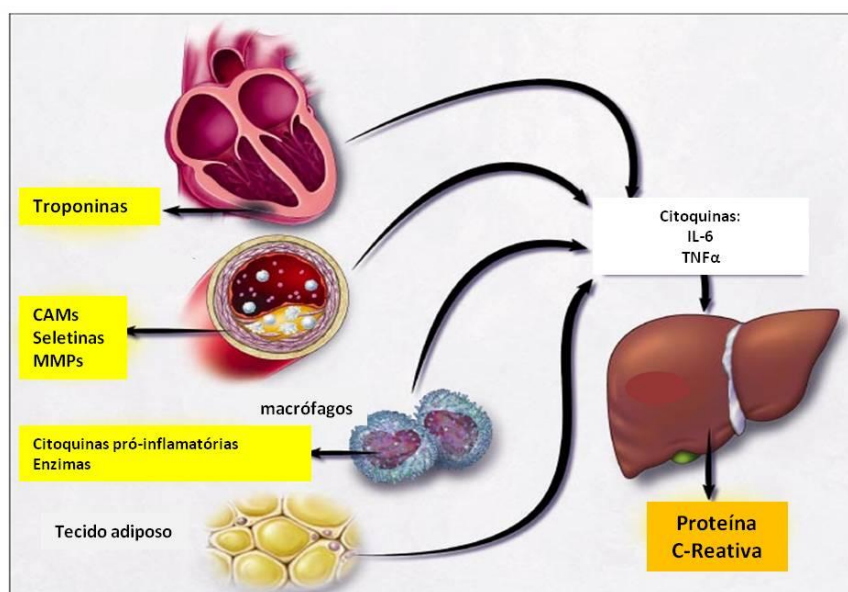
Os objetivos estão divididos em dois pontos fundamentais:

(1) Estudar, em doentes admitidos por **EAM**, a relação existente entre as moléculas inflamatórias: **IL-6**, **TNF- $\alpha$**  e **MMP3**, não usados em contexto clínico, com um marcador inflamatório já em utilização: a **hs-CRP**, bem como, com um biomarcador de lesão miocárdica: a **cTnI**.

(2) Estudar, no mesmo contexto de **EAM**, a **RFA**. Pretende-se demonstrar o impacto deste fenómeno com repercussões clínicas importantes, no perfil lipídico e nos biomarcadores inflamatórios dos doentes.

### 3.2. Racional

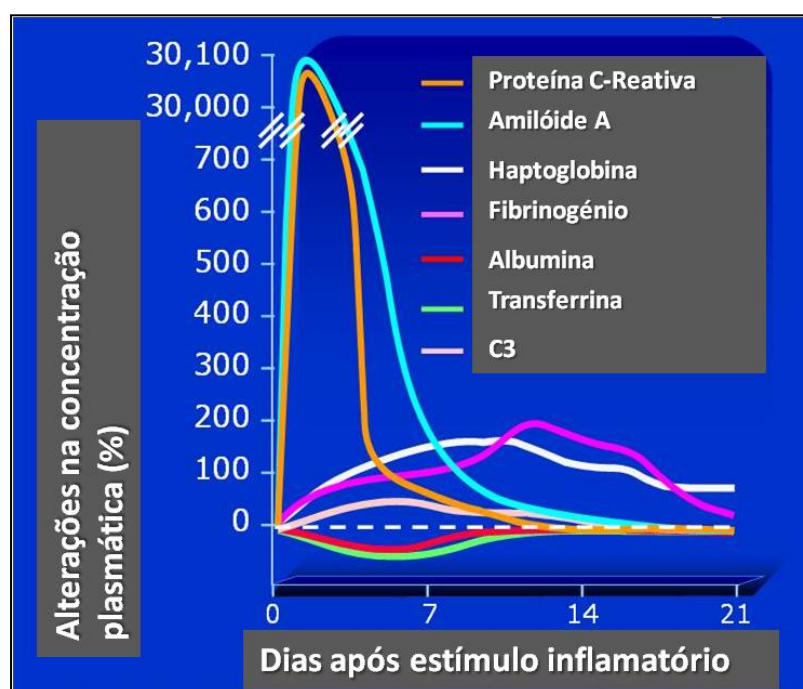
(1) Tendo já estudado a relação entre a **cTnI** e a **hs-CRP**<sup>43-46, 48-50, 364-393</sup>, pretendemos perceber a relação entre aquelas duas moléculas, com outros biomarcadores de natureza inflamatória cuja ação está mais a montante neste processo. Acreditamos, tal como outros autores<sup>394-395</sup>, que os biomarcadores de risco para inflamação vascular e de lesão miocárdica devem ser estudados em conjunto, uma vez que, em última análise, refletem o mesmo fenómeno<sup>395</sup> (**Figura 23**).



**Figura 23:** Biomarcadores que interessam na caracterização da placa

Adaptado de Rade, et al<sup>394</sup>.

(2) A **RFA** é um mecanismo importante de resposta à agressão, que tem sido mal caracterizado no **EAM** e alvo de controvérsia<sup>396-397</sup>. Define-se por alterações humorais e imunitárias de grande repercussão homeostática<sup>154</sup>. Trata-se de um mecanismo de defesa muito complexo, com implicações metabólicas fundamentais para a preservação do organismo. Constitui um estado neuroendócrino que privilegia o catabolismo e estimula a síntese hepática de proteínas de fase aguda<sup>154, 396, 398</sup> (**Figura 24**).



**Figura 24:** Padrões característicos dos marcadores plasmáticos após um estímulo inflamatório

Adaptado de Gabay, et al.<sup>154</sup>

As lipoproteínas atuam neutralizando os efeitos tóxicos de lipossacarídeos (ligando-se a eles) e, deste modo, participam ativamente na defesa contra agentes infecciosos<sup>399</sup>. Têm ainda a capacidade de aumentar o aporte de nutrientes às células envolvidas neste mecanismo de defesa e de fornecer substratos para as membranas lesadas, cujo constituinte principal é lipídico<sup>154</sup>.

No contexto da **RFA**, sabe-se que os valores lipídicos, em particular os valores das lipoproteínas de colesterol, permanecem em níveis basais nas primeiras 12 horas para descer, rapidamente, a partir desse período. Este fenômeno está particularmente estudado para **HDLc** e **Apo A**<sup>66, 123, 400-403</sup>. Pelo contrário, os níveis de triglicéridos sobem nas fases iniciais da **RFA**, como resultado da lipólise ao nível do tecido adiposo e do aumento na síntese hepática de ácidos gordos<sup>402, 404</sup>.

Também está descrito, experimentalmente, nesta situação, um incremento no processo de oxidação do **LDLc** induzido por um decréscimo da normal atividade protetora do **HDLc**<sup>405</sup>. Sabe-se que durante infecção/inflamação o **HDLc**, conhecido como “**HDLc** de fase-aguda”, tem características particulares, nomeadamente é mais rico em **TG** e em ácidos gordos livres<sup>406</sup>. Estas alterações explicam aquele decréscimo e a incapacidade para manter o mecanismo de transporte reverso de colesterol<sup>404</sup>. Nas situações inflamatórias crônicas, estas alterações promovem a aterogénese<sup>402</sup>.

Muito é ainda desconhecido em relação a outras moléculas que estudámos, como a **Lp(a)**. Existem referências ao aumento dos seus valores séricos na **RFA**<sup>407</sup>, mas também está descrita a redução dos valores séricos após a sépsis<sup>408</sup> e após o **EAM**<sup>409</sup>.

As razões acima citadas justificam a extrema atualidade do tema da inflamação e a sua correlação com os fatores lipídicos. Muitas destas perturbações são induzidas ou mediadas por citocinas inflamatórias como o **TNF- $\alpha$** , que tem capacidade para diretamente estimular a lipólise<sup>402</sup>. Estes mecanismos, que se complementam, têm grande importância na clínica do **EAM** e em todas as situações que se apresentem com o padrão clínico da **RFA**.

## Capítulo 4–MÉTODOS

4.1. Desenho global do projeto	54
4.1.1. Condições de inclusão: grupo EAM	54
4.1.2. Condições de inclusão: grupo controlo	54
4.2. Definição e valorização das características basais dos grupos estudados	56
4.3. Métodos laboratoriais	58
4.4. Métodos estatísticos	59

### 4.1. Desenho global do projeto

Para cumprir o **objetivo 1** procedeu-se a um estudo prospetivo observacional. Para cumprir o **objetivo 2** procedemos a um estudo caso-controlo. O protocolo global desta investigação apresenta-se no **Quadro 2**. Caraterizou-se por duas fases: uma primeira fase de recrutamento em que se selecionaram doentes admitidos, consecutivamente, por **EAM** na Unidade Coronária do Hospital de São Francisco Xavier e o recrutamento de uma população controlo de indivíduos seguidos em consulta de cardiologia, com reconhecidos fatores de risco para doença coronária.

#### 4.1.1. Condições de Inclusão: Grupo EAM

Durante um período de 6 meses todos os doentes incluídos foram admitidos por **EAM** pelo médico residente na Unidade Coronária. O **EAM** foi definido como uma elevação seguida de queda dos biomarcadores de necrose, com pelo menos um valor acima do percentil 99º do limiar superior de referência do teste usado no Hospital de São Francisco Xavier (Dimension Vista - Dade®, valor correspondente ao percentil 99º- 0,04 µg/L)<sup>410-411</sup>, bem como pelo menos uma das seguintes condições: (1) sintomatologia suspeita de **EAM**; (2) alterações da repolarização características de isquemia/ondas Q de novo/**BCRE** de novo; (3) ou zonas de hipocinésica no ecocardiograma da admissão, de acordo com a Definição Universal de **EAM**, adotada pela ESC/ACC/AHA/WHF<sup>v95, 412</sup>.

Foram excluídos todos os doentes em que havia registo/conhecimento de episódio infeccioso ou traumático, no mês anterior ao recrutamento.

#### 4.1.2. Condições de Inclusão: Grupo Controlo

Verificou-se a inexistência de manifestações agudas, clínicas ou laboratoriais, de doença aterosclerótica, coronária, cerebral, ou periférica. Isto é, inexistência de **AVC** em registo clínico ou imagiológico; inexistência de doença arterial periférica e/ou carotídea conhecida clinicamente, ou em registo imagiológico; inexistência de doença aterosclerótica coronária clinicamente registada, ou definida por método imagiológico. Não foi efetuado estudo imagiológico prospetivo específico para excluir estas entidades, para qualquer dos leitos vasculares.

---

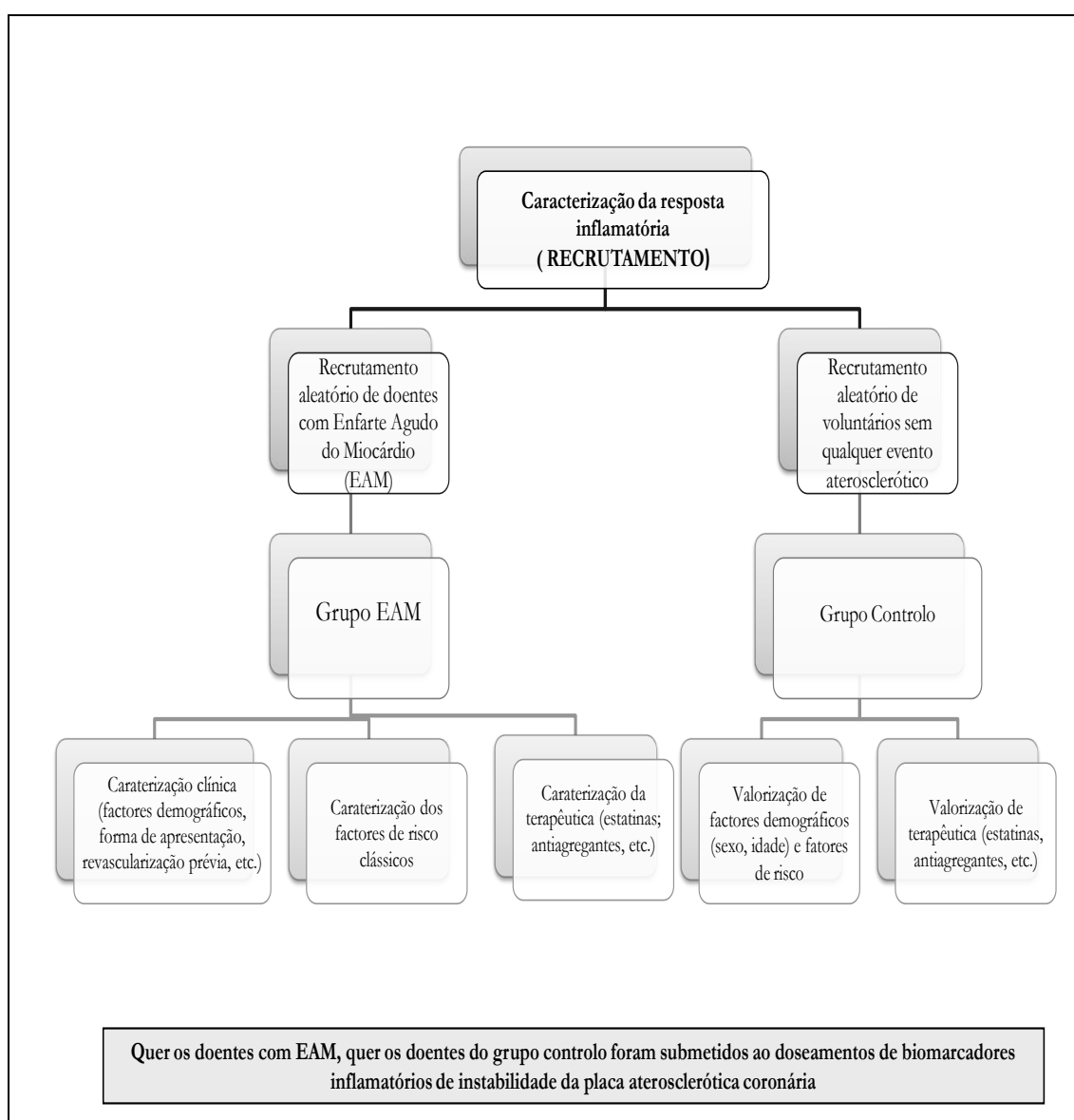
<sup>v</sup> ESC=European Society of Cardiology; ACC=American College of Cardiology; AHA=American Heart Association; WHF=World Heart Federation.

Exclusão de todos os doentes em que havia registo/conhecimento de episódio infeccioso ou traumático, no mês anterior ao recrutamento

O recrutamento esteve restrito a um período de 48 horas (consecutivas), por razões logísticas e de validade do “Kit” laboratorial usado (Luminex®).

Todos os doentes do **grupo controlo**, são seguidos, regularmente, em consulta de cardiologia (Centro de Medicina Naval, Marinha de Guerra Portuguesa), e o recrutamento foi consecutivo, limitado apenas pela concordância dos doentes.

**Quadro 2:** Protocolo geral de recrutamento





O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e pelo Diretor do Centro de Medicina Naval, Marinha de Guerra Portuguesa, Base Naval de Lisboa. Todos os doentes deram o seu consentimento informado. Nenhuma ação terapêutica foi influenciada pelos resultados deste estudo, durante, ou após o estudo propriamente dito. Nenhum doente teve benefício particular da participação neste trabalho, quer monetário, quer de qualquer outra natureza, nomeadamente institucional.

#### **4.2. Definição e valorização das características basais dos grupos estudados**

Foram valorizados os fatores de risco cardiovascular clássicos definidos como dislipidemia e fatores de risco cardiovascular não-lipídicos<sup>412-413</sup> nos dois grupos.

Determinou-se a presença de dislipidemia de acordo com as recomendações europeias<sup>414</sup> em todos os doentes cujos valores séricos apresentavam (individualmente ou em associação):

- Colesterol total (**CT**) >190 mg/dl
- Colesterol LDL (**LDLc**) >115 mg/dl
- Colesterol HDL (**HDLc**) <40 mg/dl
- Triglicéridos (**TG**) >150 mg/dl

Todos os doentes sob terapêutica hipolipidemiante foram considerados como apresentando dislipidemia, independentemente dos valores registados.

No fatores de risco não lipídicos identificámos, também de acordo com as recomendações europeias<sup>414</sup>:

- Hipertensão arterial se havia registo/história de valores de pressão arterial superiores a 140/90 mmHg, ou se a terapêutica incluía agente hipotensor de qualquer classe.
- Diabetes Mellitus em todos os doentes sob terapêutica antidiabética oral ou insulínica ou com registos de glicémia em jejum superior a 126 mg/dl.
- Tabagismo foi incluído como fator de risco em todos os indivíduos fumadores ativos, ou que admitiram ter sido fumadores nos últimos 2 anos pré-recrutamento.
- Considerou-se um índice de massa corporal superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> (obesidade de Grau I ou superior) para definir o fator de risco obesidade.

- Considerou-se história familiar positiva para doença coronária, quando esta se apresentou num familiar de 1º grau, do sexo masculino antes dos 55 anos e antes dos 65 anos, para o sexo feminino<sup>119</sup>.

Valorizaram-se os seguintes dados da história clínica dos doentes do **grupo EAM**:

- Concomitância de doença arterial periférica, doença carotídea, **EAM** prévio, angioplastia percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica anteriores. Esta identificação efetuou-se com base em registos clínicos ou exames que documentassem qualquer daquelas entidades.
- A forma de apresentação do **EAM** foi também classificada, quanto à apresentação clínica em uso corrente, em **EMSST** e em **EMCST**. Valorizou-se também a apresentação como **BCRE**.
- Caraterizaram-se os doentes do grupo **EAM** de acordo com a função sistólica ventricular esquerda, Valorizou-se a fração de ejeção (**Fr. Ej.**). Definiu-se o limiar para compromisso de função sistólica ventricular esquerda para uma **Fr. Ej.** inferior a 50%<sup>415-416</sup>. Procurámos valorizar a metodologia de cálculo da **Fr. Ej.** pela seguinte ordem segundo a reprodutibilidade expetável do método<sup>417</sup> e mediante os registos disponibilizados para cada doente: cálculo angiográfico (primeiras 24 horas), método de Simpson biplano apical ou estimativa de Teicholz (na ecocardiografia da admissão).
- Naquele mesmo grupo identificou-se a extensão da doença coronária angiográfica, segundo o atingimento de 1 vaso (**1V**) ou de 2 ou 3 vasos (**≥2 V**) Vasos.
- Considerou-se a existência de disfunção renal para aqueles doentes que apresentaram Clearance de Creatinina com valores inferiores a 60 mL/min<sup>418</sup> (estimativa online, site da Sociedade Brasileira de Nefrologia<sup>vi</sup>, Fórmula de Cockcroft e Gault).

Foi compilada, quer para o grupo **EAM**, quer para o grupo **controlo**, a medicação relevante do ponto de vista cardiovascular (**AAS**, clopidogrel, estatina, bloqueador-beta), bem como a toma regular, ou ocasional (pelo menos uma vez por semana, ou nas últimas 48 horas

---

<sup>vi</sup><http://www.sbn.org.br/equacoes/eq1.htm>

antes do recrutamento) de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides<sup>vii</sup> ou de derivados do cortisol.

### 4.3. Métodos laboratoriais

A análise laboratorial do grupo **EAM** foi efetuada em três fases (recolha, transporte e processamento) em colaboração com o Departamento de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas, bem como, em relação ao biomarcador de lesão miocárdica **cTnI**, com o Laboratório Central do Hospital de São Francisco Xavier.

Em todos os doentes **do grupo EAM** foi efetuada, na admissão, recolha de amostra com cerca de 50 ml por punção venosa periférica, geralmente no sangradouro. O sangue foi centrifugado após um período de repouso de 30 minutos. O soro obtido foi imediatamente dividido em alíquotas e submetido a condições de congelação imediatas (-20°C). Estas amostras foram posteriormente transportadas, também em condições de congelação, ao Laboratório do Departamento de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, para determinação dos biomarcadores inflamatórios e perfil lipoproteico estudado (vide **Quadro 3**).

**Quadro 3:** Testes laboratoriais usados no Departamento de Bioquímica da FCML e no HSFX  
Adaptado de Bronze Carvalho et al, 2010<sup>51</sup>.

-PCR de alta sensibilidade ou <i>high sensitivity CRP (hs-CRP)</i> – imunoturbidimetric assay; Roche®;
-Metaloproteinase de matriz 3 ou <i>Matrix metalloproteinase 3 (MMP3)</i> – ELISA; R/D-Systems®;
-Interleucina-6 ou <i>Interleucin-6 (IL-6)</i> – <i>Multiplexing Luminex; Luminex Corporation®</i> ;
-Fator de Necrose Tumoral $\alpha$ ou <i>Tumoral Necrosis Factor-<math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>)</i> – <i>Multiplexing Luminex; Luminex Corporation®</i> ;
-Troponina Cardíaca I ou <i>Cardiac Troponin I (cTnI)</i> – <i>Colorimetric one-step sandwich immunoassay; Vista-Dade Behring®</i> ;
- Colesterol total ( <b>CT</b> ) e Triglicéridos ( <b>TG</b> ) – <i>doseamento enzimático Roche®</i>
-Colesterol HDL ( <b>HDLc</b> ) e as suas subfrações (colesterol HDL 2 e colesterol HDL 3, <b>HDL 2 e HDL 3</b> ) – <i>doseamento enzimático PEG®</i> ;
-Colesterol LDL oxidado ( <b>LDLox</b> ) – <i>ELISA, Mercodia®</i> ;
-Lipoproteína (a) [ <b>Lp(a)</b> ]; Apolipoproteínas A1 e B ( <b>ApoA1 e ApoB</b> ) – <i>doseamento imunoturbidimétrico Roche®</i> ;
-Apolipoproteína E ( <b>ApoE</b> ) – <i>doseamento imunoturbidimétrico, Daiichi®</i>

<sup>vii</sup> Como exemplo, foram valorizados: indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco e nimesulida.

A análise de **cTnI** foi efetuada no Laboratório do Hospital de São Francisco Xavier. Todos os doentes do **grupo EAM** fizeram nova colheita para **cTnI** no período de 6 a 9 h pós admissão, para determinação de biomarcadores de necrose (como é rotina na Unidade Coronária e prescrito pelas recomendações internacionais)<sup>419</sup>.

Todos os indivíduos do **grupo controlo** fizeram punção venosa semelhante, após um jejum superior a 12 horas, que foi recolhida e conservada nas condições referidas anteriormente para o grupo **EAM**. Essas amostras foram transportadas em condições de congelação (no próprio dia) para o Laboratório do Departamento de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas.

#### 4.4. Métodos estatísticos

Estimámos a dimensão da amostra, usando fórmula disponibilizada pelo “*Department of Statistics, University of British Columbia*”<sup>viii</sup>. Para efetuar essa estimativa, usámos os valores séricos descritos para **hs-CRP**, uma vez que é esta a única molécula que tem extensa documentação epidemiológica.

Apresenta-se a estatística descritiva para cada um dos grupos estudados. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão, ou mediana. As variáveis categóricas definiram-se como percentagens da população estudada. Em todos os casos, ordinais e percentagens, foram apresentadas duas casas decimais.

Quanto à inferência estatística, analisámos a normalidade das distribuições através dos testes de **Kolmogorov-Smirnov** com a correção de **Lillefors** e de **Shapiro-Wilk**. A avaliação da homogeneidade de variâncias (iguais ou homocedásticas) foi efetuada pelo teste de **Levene**, baseado na média para distribuições gaussianas e na mediana para distribuições não-gaussianas. Foi também usado o teste de **Levene** para avaliar a igualdade do erro da variância das variáveis dependentes, como pressuposto para a análise multivariada (**MANOVA**).

Aplicou-se o teste de **t-de-Student** (ou **Teste t**), para amostras independentes quando se verificou distribuição gaussiana das variáveis quantitativas. Quando a distribuição das variáveis não foi gaussiana, procedeu-se a análise por testes não paramétricos (teste de **Wilcoxon-Mann-Whitney**). Comparámos as distribuições das variáveis categóricas recorrendo ao teste do **Qui-Quadrado**.

---

<sup>viii</sup> <http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>,

Para o objetivo 1 procedeu-se a correlação linear entre os três marcadores (**IL-6**; **MMP3** e **TNF- $\alpha$** ) com os valores de **hs-CRP** e com os valores obtidos para **cTnI** (valores da admissão e 6 a 9 horas após admissão). Determinaram-se o coeficiente de correlação “R” (correlação de **Pearson**) e “ $\rho$ ” (**Rho-Spearman**), determinando-se também o coeficiente “R<sup>2</sup>” e o coeficiente “R<sup>2</sup>” ajustado (“R<sup>2a</sup>”). Procedeu-se, ainda, ao cálculo da regressão linear múltipla entre os valores de **cTnI** na admissão e 6-9 horas depois, com o conjunto dos fatores inflamatórios estudados (**hs-CRP**, **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** ), valorizando-se “R”, “R<sup>2</sup>” e “R<sup>2a</sup>”.

Para o objetivo 2 procedeu-se a análise multivariada (**MANOVA**) em relação aos dados demográficos, fatores de risco e terapêutica basal, no conjunto dos doentes dos dois grupos estudados, depois de validados os pressupostos de homogeneidade na distribuição das variáveis dependentes (**hs-CRP**, **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** ). Procedeu-se também a análise univariada multifatorial (**ANOVA multifatorial**), para cada uma das variáveis dependentes estudadas. Compararam-se as distribuições relativas aos dados demográficos, fatores de risco e terapêutica entre as duas populações (**Teste t** ou **Qui-quadrado**). Confrontaram-se os valores séricos das lipoproteínas entre os dois grupos (**Teste t** ou teste de **Wilcoxon-Mann-Whitney**). Efetuaram-se correlações lineares entre todas as lipoproteínas e todos os fatores inflamatórios, para todos os doentes. Efetuou-se correlação linear múltipla entre cada marcador inflamatório (**hs-CRP**, **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** ) e o conjunto das moléculas lipídicas estudadas (valorizando-se “R”, “R<sup>2</sup>” e “R<sup>2a</sup>”). Finalmente, efetuou-se a comparação estatística entre os marcadores inflamatórios do **grupo EAM**, com o **grupo controlo** (teste de **Wilcoxon-Mann-Whitney**).

Usaram-se as potencialidades do programa estatístico **SPSS versão 20.0®**, **Chicago, IL, EUA**, aplicando os testes conforme descritos por Marôco (2011)<sup>420</sup>, para os quesitos propostos. Considerou-se para cada hipótese estudada o valor de  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo. Nalguns casos valorizaram-se significâncias até  $p < 0,09$ , como reveladoras de uma tendência.

## Capítulo 5-RESULTADOS

5.1. Cálculo da Amostra	62
5.2. Resultados: objetivo 1	62
5.3. Resultados: objetivo 2	70

### Nota:

As unidades das variáveis contínuas apresentam-se no **Quadro 4**.

**Quadro 4:** Unidades das variáveis contínuas

Moléculas	Unidades
PCR ultrasensível ( <b>hs-CRP</b> )	mg/dl
Interleucina-6 ( <b>IL-6</b> )	pg/ml
Fator de Necrose Tumoral alfa ( <b>TNF-<math>\alpha</math></b> )	pg/dl
Metaloproteinase de Matriz 3 ( <b>MMP3</b> )	ng/ml
Colesterol total ( <b>CT</b> )	mg/dl
Colesterol HDL ( <b>HDLc</b> )	mg/dl
Colesterol LDL oxidado ( <b>LDLox</b> )	U/L
Fração HDL 2 ( <b>HDL2</b> )	mg/dl
Fração HDL3 ( <b>HDL3</b> )	mg/dl
Triglicéridos ( <b>TG</b> )	mg/dl
Apolipoproteína A1 ( <b>ApoA1</b> )	g/L
Apolipoproteína B ( <b>ApoB</b> )	g/L
Apolipoproteína E ( <b>ApoE</b> )	mg/L
Lipoproteína (a) [ <b>Lp(a)</b> ]	g/L

### 5.1. Cálculo da Amostra

Para o cálculo da amostra, decidimos usar os valores médios de **hs-CRP** na população americana<sup>421-422</sup>, aceitando, de acordo com toda a literatura mais recente, incluindo dois recentes livros de texto de referência<sup>320, 401</sup>, que um valor de **hs-CRP** inferior a 1 mg/L corresponde a baixo risco e que um valor superior a 3 mg/L corresponde a um risco elevado (valor também associado a um maior risco na população com **SCA**<sup>423</sup>), com um desvio padrão estimado em 2,5 mg/L. Produziu-se o seguinte cálculo da amostra: n=20 doente para teste unilateral ou n=25 para teste bilateral.

Do mesmo modo, decidimos verificar qual a potência da população menor (**grupo controlo**, n=22) de acordo com os pressupostos anteriores, obtendo-se assim uma potência para a população estudada de 85% para o teste unilateral e de 76% para um teste bilateral.

Se admitíssemos, para o cálculo da amostra, que todos os nossos doentes (**grupo EAM** e **grupo controlo**) são de elevado risco cardiovascular, poderíamos basear-nos em estudo multicêntrico para estimar os valores de **hs-CRP** em contexto de **SCA**<sup>423</sup>. Assim considerando 3mg/L como o valor médio estimado para a população controlo e um valor médio de 9 mg/L, com um desvio padrão de 11 mg/dl (calculado para os doentes em fase aguda), deparamo-nos com uma dimensão da amostra de n=42 (teste unilateral) e de n=53 (teste bilateral).

### 5.2. Resultados: Objetivo 1

No **Quadro 5** encontram-se as características basais próprias do **grupo EAM** (n=57): enfarte prévio, intervenção de revascularização prévia, doença aterosclerótica de outro território, forma de apresentação, atingimento angiográfico da doença, função sistólica ventricular esquerda e função renal.



**Quadro 5:** Caraterização do grupo EAM

<b>Dados basais grupo EAM (n=57)</b>	
Enfarte do miocárdio prévio (n-%)	18 (31,57%)
<i>Bypass</i> ou intervenção percutânea prévias (n-%)	31 (54,38%)
Doença carotídea conhecida (n-%)	12 (21,05%)
Doença periférica conhecida (n-%)	9 (15,78%)
Forma de apresentação:	
EMSST	45 (78,94%)
EMCST	11 (19,29%)
BCRE	01 (1,75%)
Doença 1 V	14 (24,56%)
Doença $\geq 2$ V	43 (75,43%)
Disfunção sistólica ventricular esquerda	5 (8,77%)
Disfunção renal (n-%)	12 (21,05%)
<b>Mortalidade Hospitalar (n-%)</b>	<b>0 (0%)</b>

Apresentam-se no **Quadro 6** a estatística descritiva e avaliação da normalidade em relação às variáveis importantes para o objetivo 1.

**Quadro 6:** Estatística descritiva e testes de normalidade: marcadores inflamatórios e isquémicos (grupo EAM)

Estatística Descritiva	Hs-CRP	IL-6	TNF- $\alpha$	MMP3	cTnI admissão	cTnI 6-9h
Média	2,09	36,17	9,56	13,75	6,53	26,05
Desvio Padrão	3,52	50,08	5,26	11,42	6,13	33,18
Mediana	0,42	13,07	8,26	10,10	4,30	16,70
Minímo	0,06	1,66	2,00	1,20	0,30	1,90
Máximo	15,51	229,78	25,07	54,5	24,0	212,00
Testes de normalidade	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,001*	<0,0001*
	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**	<0,0001**

\*Teste Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors

\*\*Teste de Shapiro-Wilk

Apresentam-se, seguidamente, as correlações lineares entre os marcadores **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** , explícitas nos quadros seguintes: **Quadro 7**, **Quadro 8** e **Quadro 9**.

**Quadro 7:** Coeficientes (R) de correlação de **Pearson \***

	<b>hs-CRP</b>	<b>cTnI admissão</b>	<b>cTnI 6-9h</b>
IL-6	0,549 <b>p&lt;0,001</b>	0,486 <b>p&lt;0,001</b>	0,676 <b>p&lt;0,001</b>
MMP3	0,325 <b>p=0,014</b>	0,218 <b>p=0,103</b>	0,524 <b>P&lt;0,001</b>
TNF- $\alpha$	0,261 <b>p=0,050</b>	0,444 <b>p=0,001</b>	0,428 <b>p=0,001</b>

\*Teste bilateral

**Quadro 8:** Coeficientes ( $\rho$ ) de correlação **Rho-Spearman \***

	<b>hs-CRP</b>	<b>cTnI admissão</b>	<b>cTnI 6- 9h</b>
IL-6	0,429 <b>p=0,001</b>	0,483 <b>p&lt;0,001</b>	0,623 <b>p&lt;0,001</b>
MMP3	0,171 <b>p=0,202</b>	0,146 <b>p=0,278</b>	0,149 <b>p=0,270</b>
TNF- $\alpha$	0,315; <b>p=0,017</b>	0,380 <b>p=0,004</b>	0,452 <b>P&lt;0,001</b>

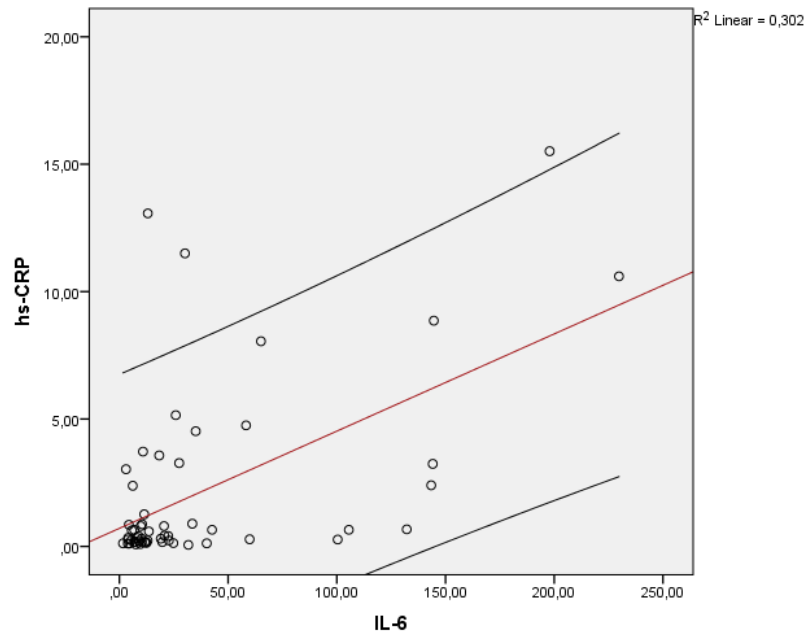
\*Teste bilateral

**Quadro 9:** Determinação de  $R^2$  e  $R^2_a$ 

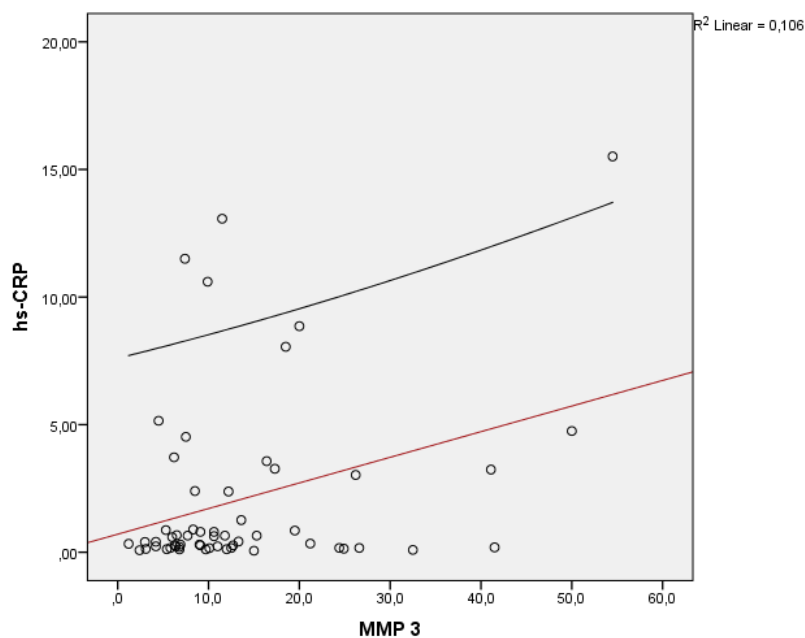
	<b>hs-CRP <math>R^2/R^2_a</math></b>	<b>cTnI admissão <math>R^2/R^2_a</math></b>	<b>cTnI 6-9h <math>R^2/R^2_a</math></b>
IL-6	0,302/0,289 <b>p&lt;0,001</b>	0,236/0,222 <b>P&lt;0,001</b>	0,456/0,447 <b>p&lt;0,001</b>
MMP3	0,106/0,090 <b>p=0,014</b>	0,048/0,030 <b>p=0,103</b>	0,275/0,261 <b>p&lt;0,001</b>
TNF- $\alpha$	0,068/0,51 <b>p=0,050</b>	0,197/0,182 <b>p=0,001</b>	0,183/0,168 <b>p=0,001</b>

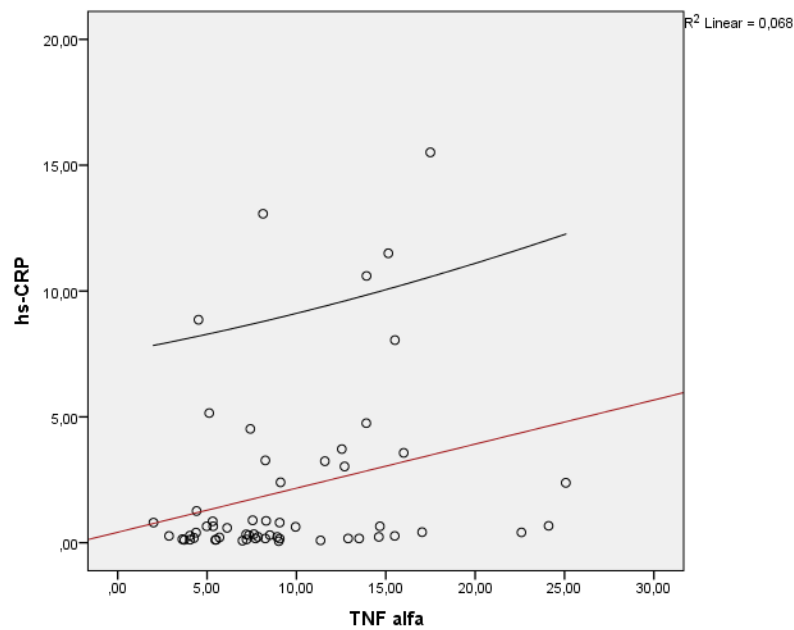
Nas figuras seguintes apresentam-se os gráficos de dispersão correspondentes à regressão linear para **hs-CRP** (variável dependente) versus sucessivamente: **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** , como variáveis independentes ( **Figura 25**, **Figura 26** e **Figura 27**).

**Figura 25: Regressão IL-6 vs hs-CRP**

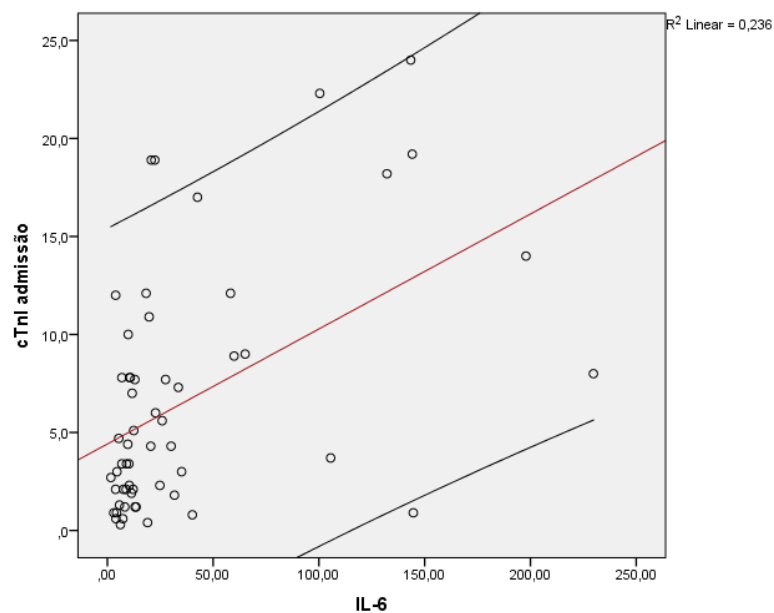


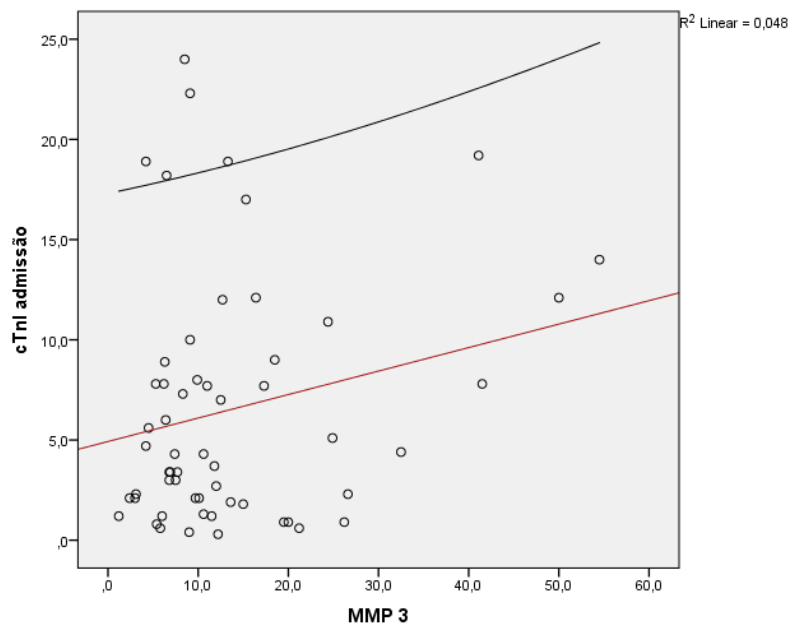
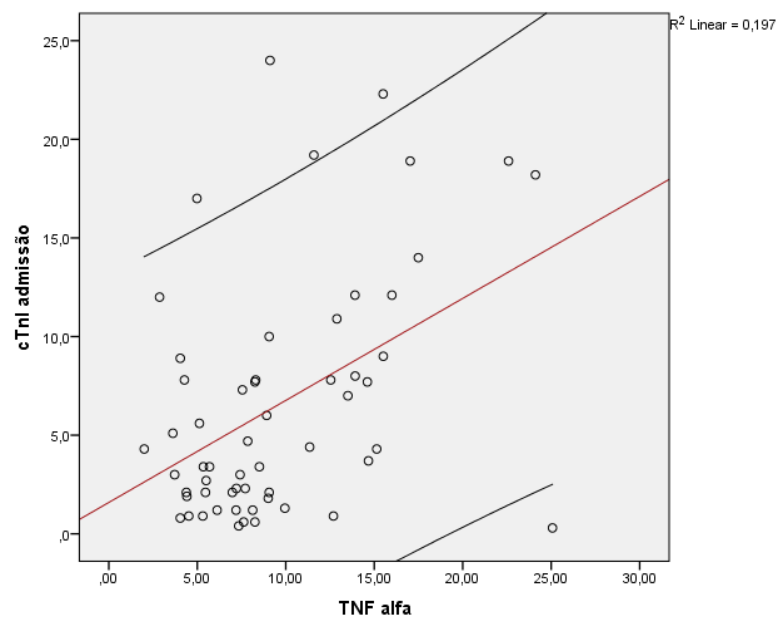
**Figura 26: Regressão MMP3 vs hs-CRP**



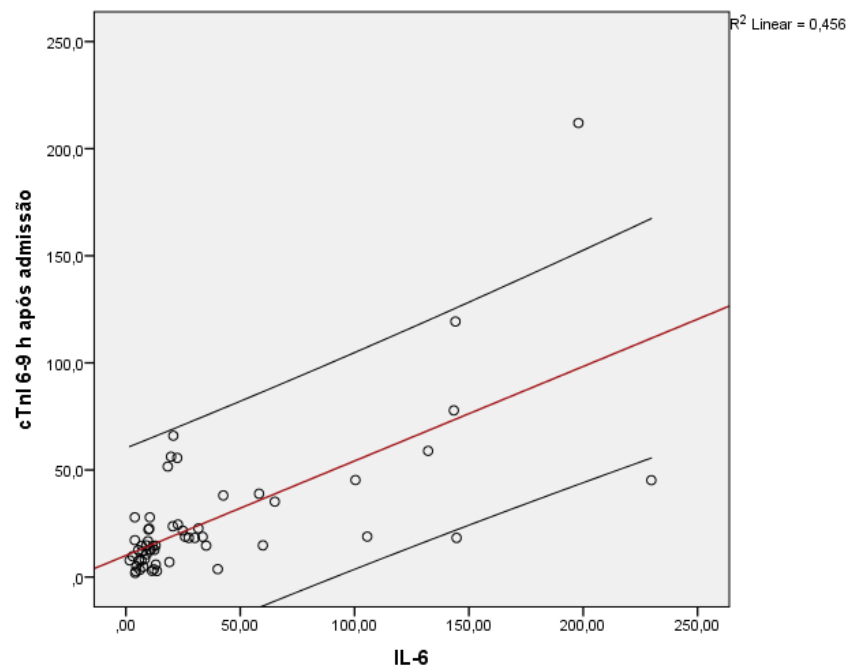
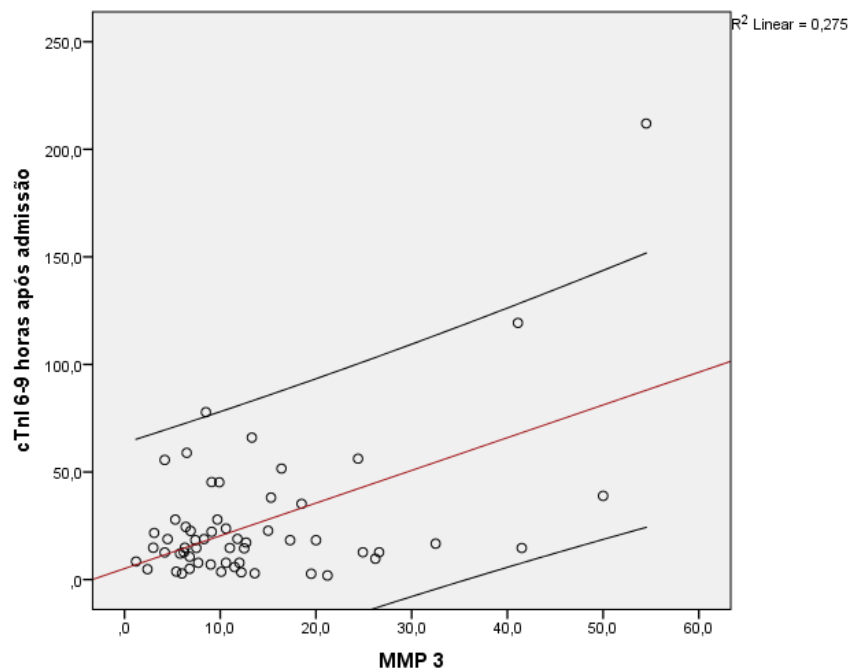
**Figura 27: Regressão TNF alfa versus hs-CRP**

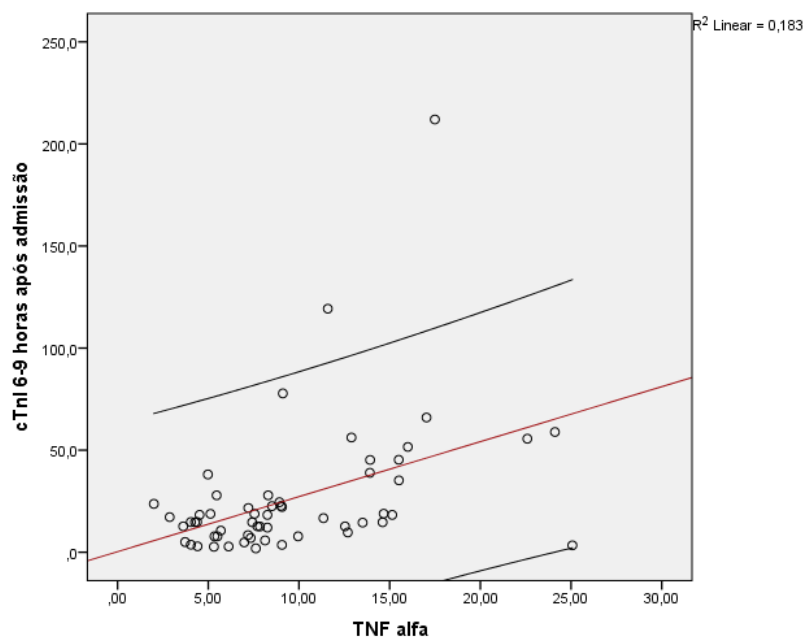
Os gráficos de dispersão para a regressão de **cTnI** na admissão (variável dependente) e sucessivamente **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** , como variáveis independentes, apresentam-se na **Figura 28**, **Figura 29** e **Figura 30**.

**Figura 28: Regressão IL-6 vs cTnI na admissão**

**Figura 29: Regressão MMP3 vs cTnI na admissão****Figura 30: Regressão TNF alfa vs cTnI na admissão**

Os gráficos de dispersão para a regressão de **cTnI 6-9h** após a admissão (variável dependente) e sucessivamente: **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** , como variáveis independentes, apresentam-se na **Figura 31**, **Figura 32** e **Figura 33**.

**Figura 31: Regressão IL-6 vs cTnI 6-9 h após admissão****Figura 32:- Regressão MMP3 vs cTnI 6-9 h após admissão**

**Figura 33:** Regressão **TNF alfa** vs **cTnI** 6-9 h após admissão

A regressão múltipla entre **cTnI** e o conjunto dos marcadores inflamatórios está patente no **Quadro 10**.

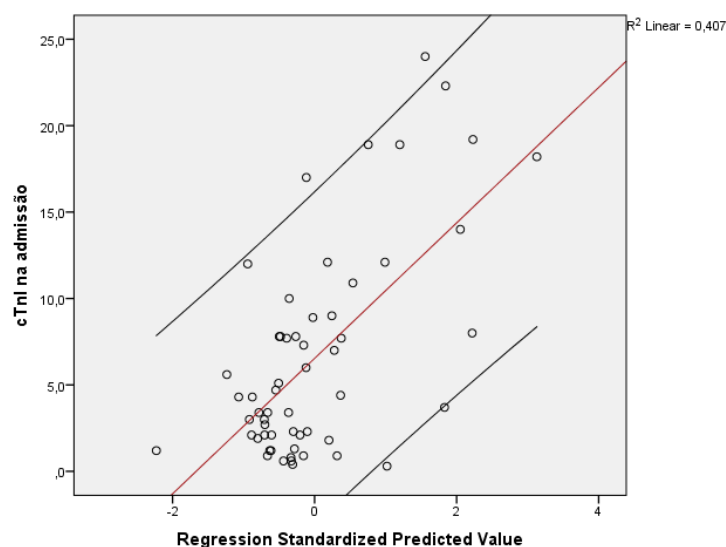
**Quadro 10:** Coeficientes de regressão linear múltipla **cTnI** vs o conjunto dos fatores inflamatórios

	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>2</sup>a</b>	<b>p</b>
<b>cTnI</b> na admissão	0,638	0,407	0,362	<0,001
<b>cTnI</b> 6-9 horas	0,780	0,609	0,579	<0,001

Os gráficos de dispersão para a regressão linear múltipla entre os marcadores inflamatórios (**hs-CRP**, **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** ) com **cTnI** (variável dependente) na admissão e 6-9h pós admissão estão patentes na **Figura 34** e **Figura 35**.

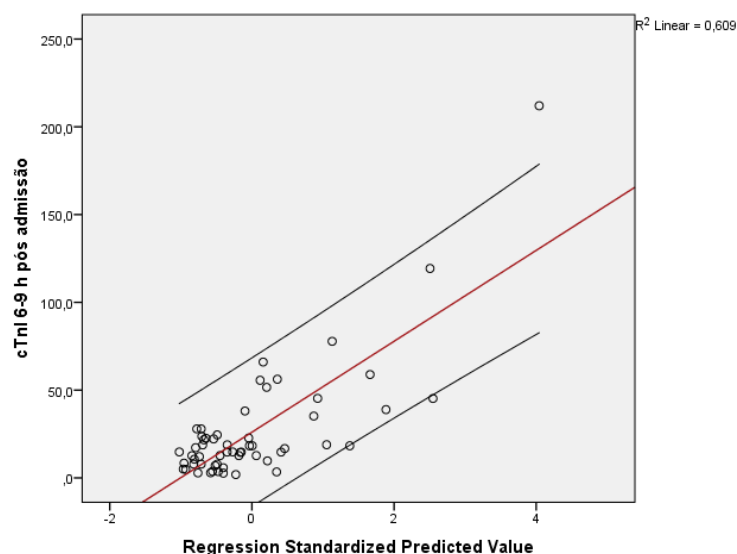


**Figura 34:** Valores observados para **cTnI na admissão** vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla dos fatores inflamatórios



(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação marcadores inflamatórios vs **cTnI na admissão**)

**Figura 35:** Valores observados para **cTnI 6-9h** vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla dos fatores inflamatórios



(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação marcadores inflamatórios vs **cTnI 6-9 h**)

### 5.3. Resultados: Objetivo 2

**Quadro 11:** Teste de **Levene** para o erro das variâncias dos biomarcadores inflamatórios

Levene's Test of Equality of Error Variances <sup>a</sup>				
	F	df1	df2	Sig.
<b>MMP 3</b>	,792	71	2	,711
<b>IL-6</b>	2,241	71	2	,358
<b>TNFalfa</b>	,710	71	2	,749
<b>hs-CRP</b>	1,157	71	2	,574

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + idade + sexo + IMC>30 + HTA + Tabaco + Diabetes + Htx.Familiar + Dislipidemia + AAS + Estatina + Clopidogrel + BloqueadorBeta + Antiflamatórios + População

No **Quadro 12** dispõe-se a análise multivariada (MANOVA) após ter sido verificado o pressuposto da igualdade do erro das variâncias (**Quadro 11**).

**Quadro 12:** Análise multivariada (MANOVA)<sup>ix</sup>.

.Multivariate Tests <sup>a</sup>								
Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig*.	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>d</sup>
Intercept	Pillai's Trace	,060	,882 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,481	3,526	,262
	Wilks' Lambda	,940	,882 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,481	3,526	,262
	Hotelling's Trace	,064	,882 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,481	3,526	,262
	Roy's Largest Root	,064	,882 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,481	3,526	,262
idade	Pillai's Trace	,176	2,927 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,029	11,708	,751
	Wilks' Lambda	,824	2,927 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,029	11,708	,751
	Hotelling's Trace	,213	2,927 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,029	11,708	,751
	Roy's Largest Root	,213	2,927 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,029	11,708	,751
sexo	Pillai's Trace	,108	1,659 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,173	6,637	,477
	Wilks' Lambda	,892	1,659 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,173	6,637	,477
	Hotelling's Trace	,121	1,659 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,173	6,637	,477
	Roy's Largest Root	,121	1,659 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,173	6,637	,477
IMC>30	Pillai's Trace	,144	2,305 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,070	9,220	,633
	Wilks' Lambda	,856	2,305 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,070	9,220	,633
	Hotelling's Trace	,168	2,305 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,070	9,220	,633
	Roy's Largest Root	,168	2,305 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,070	9,220	,633
HTA	Pillai's Trace	,057	,833 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,510	3,330	,249
	Wilks' Lambda	,943	,833 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,510	3,330	,249
	Hotelling's Trace	,061	,833 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,510	3,330	,249
	Roy's Largest Root	,061	,833 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,510	3,330	,249
Tabaco	Pillai's Trace	,125	1,966 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,112	7,865	,555
	Wilks' Lambda	,875	1,966 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,112	7,865	,555
	Hotelling's Trace	,143	1,966 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,112	7,865	,555
	Roy's Largest Root	,143	1,966 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,112	7,865	,555
Diabetes	Pillai's Trace	,039	,551 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,699	2,203	,173
	Wilks' Lambda	,961	,551 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,699	2,203	,173
	Hotelling's Trace	,040	,551 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,699	2,203	,173
	Roy's Largest Root	,040	,551 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,699	2,203	,173
Htx.Familiar	Pillai's Trace	,202	1,569	8,000	112,000	,142	12,552	,672
	Wilks' Lambda	,806	1,567 <sup>b</sup>	8,000	110,000	,143	12,539	,671
	Hotelling's Trace	,232	1,565	8,000	108,000	,144	12,518	,670
	Roy's Largest Root	,181	2,539 <sup>c</sup>	4,000	56,000	,050	10,157	,682
Dislipidemia	Pillai's Trace	,025	,353 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,841	1,413	,124
	Wilks' Lambda	,975	,353 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,841	1,413	,124
	Hotelling's Trace	,026	,353 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,841	1,413	,124
	Roy's Largest Root	,026	,353 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,841	1,413	,124
AAS	Pillai's Trace	,164	2,705 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,040	10,822	,713
	Wilks' Lambda	,836	2,705 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,040	10,822	,713
	Hotelling's Trace	,197	2,705 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,040	10,822	,713
	Roy's Largest Root	,197	2,705 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,040	10,822	,713
Estatina	Pillai's Trace	,054	,789 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,537	3,156	,237
	Wilks' Lambda	,946	,789 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,537	3,156	,237
	Hotelling's Trace	,057	,789 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,537	3,156	,237
	Roy's Largest Root	,057	,789 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,537	3,156	,237
Clopidogrel	Pillai's Trace	,152	2,472 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,055	9,886	,668
	Wilks' Lambda	,848	2,472 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,055	9,886	,668
	Hotelling's Trace	,180	2,472 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,055	9,886	,668
	Roy's Largest Root	,180	2,472 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,055	9,886	,668
BloqueadorBeta	Pillai's Trace	,034	,481 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,750	1,924	,155
	Wilks' Lambda	,966	,481 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,750	1,924	,155
	Hotelling's Trace	,035	,481 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,750	1,924	,155
	Roy's Largest Root	,035	,481 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,750	1,924	,155
Antiinflamatórios	Pillai's Trace	,039	,556 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,696	2,223	,174
	Wilks' Lambda	,961	,556 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,696	2,223	,174
	Hotelling's Trace	,040	,556 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,696	2,223	,174
	Roy's Largest Root	,040	,556 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,696	2,223	,174
População	Pillai's Trace	,260	4,831 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,002	19,322	,939
	Wilks' Lambda	,740	4,831 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,002	19,322	,939
	Hotelling's Trace	,351	4,831 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,002	19,322	,939
	Roy's Largest Root	,351	4,831 <sup>b</sup>	4,000	55,000	,002	19,322	,939

a. Design: Intercept + idade + sexo + IMC30 + HTA + Tabaco + Diabetes + Htx.Familiar + Dislipidemia + AAS + Estatina + Clopidogrel + BloqueadorBeta + Antiinflamatórios + População

b. Exact statistic

c. The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level.

d. Computed using alpha = ,05

\*Sig (significância)

<sup>ix</sup> Todos os quadros relacionados com análise fatorial estão de acordo com disposição automática do programa SPSS.

No **Quadro 13** resumimos a análise univariada (ANOVA) multifatorial

**Quadro 13:** Análise univariada multifatorial (ANOVA)

Tests of Between-Subjects Effects								
Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.*	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>c</sup>
Corrected Model	MMP 3	4205,037 <sup>a</sup>	15	280,336	3,801	,000	57,010	,999
	IL6	50414,480 <sup>b</sup>	15	3360,965	1,778	,061	26,674	,870
	TNFalfa	328,254 <sup>c</sup>	15	21,884	,975	,492	14,623	,552
	hsCRP	156,456 <sup>c</sup>	15	10,430	1,045	,426	15,670	,590
Intercept	MMP 3	43,306	1	43,306	,587	,447	,587	,117
	IL6	1580,112	1	1580,112	,836	,364	,836	,147
	TNFalfa	10,561	1	10,561	,470	,496	,470	,104
	hsCRP	12,675	1	12,675	1,269	,265	1,269	,198
idade	MMP 3	673,541	1	673,541	9,132	,004	9,132	,844
	IL6	3574,030	1	3574,030	1,891	,174	1,891	,272
	TNFalfa	87,063	1	87,063	3,878	,054	3,878	,491
	hsCRP	28,418	1	28,418	2,846	,097	2,846	,382
sexo	MMP 3	429,250	1	429,250	5,820	,019	5,820	,660
	IL6	4654,569	1	4654,569	2,463	,122	2,463	,339
	TNFalfa	,351	1	,351	,016	,901	,016	,052
	hsCRP	12,727	1	12,727	1,275	,264	1,275	,199
IMC>30	MMP 3	429,034	1	429,034	5,817	,019	5,817	,660
	IL6	1279,100	1	1279,100	,677	,414	,677	,128
	TNFalfa	,580	1	,580	,026	,873	,026	,053
	hsCRP	5,707	1	5,707	,572	,453	,572	,115
HTA	MMP 3	31,370	1	31,370	,425	,517	,425	,098
	IL6	1539,919	1	1539,919	,815	,370	,815	,144
	TNFalfa	17,312	1	17,312	,771	,383	,771	,139
	hsCRPL	3,443	1	3,443	,345	,559	,345	,089
Tabaco	MMP 3	377,775	1	377,775	5,122	,027	5,122	,605
	IL6	1919,933	1	1919,933	1,016	,318	1,016	,168
	TNFalfa	1,283	1	1,283	,057	,812	,057	,056
	hsCRP	,026	1	,026	,003	,960	,003	,050
Diabetes	MMP 3	33,951	1	33,951	,460	,500	,460	,102
	IL6	185,775	1	185,775	,098	,755	,098	,061
	TNFalfa	45,295	1	45,295	2,018	,161	2,018	,287
	hsCRP	,493	1	,493	,049	,825	,049	,055
Htx.Familiar	MMP 3	679,747	2	339,873	4,608	,014	9,216	,758
	IL6	2062,232	2	1031,116	,546	,582	1,091	,136
	TNFalfa	48,920	2	24,460	1,090	,343	2,179	,232
	hsCRP	15,200	2	7,600	,761	,472	1,522	,173
Dislipidemia	MMP 3	1,114	1	1,114	,015	,903	,015	,052
	IL6	116,991	1	116,991	,062	,804	,062	,057
	TNFalfa	15,582	1	15,582	,694	,408	,694	,130
	hsCRP	2,329	1	2,329	,233	,631	,233	,076
AAS	MMP 3	303,950	1	303,950	4,121	,047	4,121	,515
	IL6	11639,613	1	11639,613	6,158	,016	6,158	,685
	TNFalfa	15,396	1	15,396	,686	,411	,686	,129
	hsCRP	12,485	1	12,485	1,250	,268	1,250	,196
Estatina	MMP 3	,350	1	,350	,005	,945	,005	,051
	IL6	2599,092	1	2599,092	1,375	,246	1,375	,211
	TNFalfa	54,988	1	54,988	2,450	,123	2,450	,337
	hsCRPL	8,049	1	8,049	,806	,373	,806	,143
Clopidogrel	MMP 3	409,983	1	409,983	5,558	,022	5,558	,640
	IL6	2796,908	1	2796,908	1,480	,229	1,480	,223
	TNFalfa	6,317	1	6,317	,281	,598	,281	,082
	hsCRP	,001	1	,001	,000	,992	,000	,050
BloqueadorBeta	MMP 3	34,773	1	34,773	,471	,495	,471	,104
	IL6	327,491	1	327,491	,173	,679	,173	,069
	TNFalfa	9,651	1	9,651	,430	,515	,430	,099
	hsCRPL	5,873	1	5,873	,588	,446	,588	,117
Anti-inflamatórios	MMP 3g/mL	77,835	1	77,835	1,055	,309	1,055	,173
	IL6	2449,644	1	2449,644	1,296	,260	1,296	,201
	TNFalfa	1,454	1	1,454	,065	,800	,065	,057
	hsCRP	2,553	1	2,553	,256	,615	,256	,079
População	MMP 3	539,557	1	539,557	7,315	,009	7,315	,758
	IL6	11151,673	1	11151,673	5,900	,018	5,900	,666
	TNFalfa	9,158	1	9,158	,408	,526	,408	,096
	hsCRP	11,723	1	11,723	1,174	,283	1,174	,187
Error	MMP 3	4278,083	58	73,760				
	IL6	109621,483	58	1890,026				
	TNFalfa	1301,970	58	22,448				
	hsCRP	579,106	58	9,985				
Total	MMP 3	25449,610	74					
	IL6	225169,921	74					
	TNFalfa	7777,106	74					
	hsCRP	921,575	74					
Corrected Total	MMP 3	8483,120	73					
	IL6	160035,963	73					
	TNFalfa	1630,224	73					
	hsCRP	735,563	73					

a. R Squared = ,496 (Adjusted R Squared = ,365); b. R Squared = ,315 (Adjusted R Squared = ,138); c. R Squared = ,201 (Adjusted R Squared = -,005); d. R Squared = ,213 (Adjusted R Squared = ,009);

e. Computed using alpha = ,05

\*Sig (significância)

Apresentam-se agora os testes propostos para a comparação entre os grupos quanto às variáveis demográficas e fatores de risco basais:

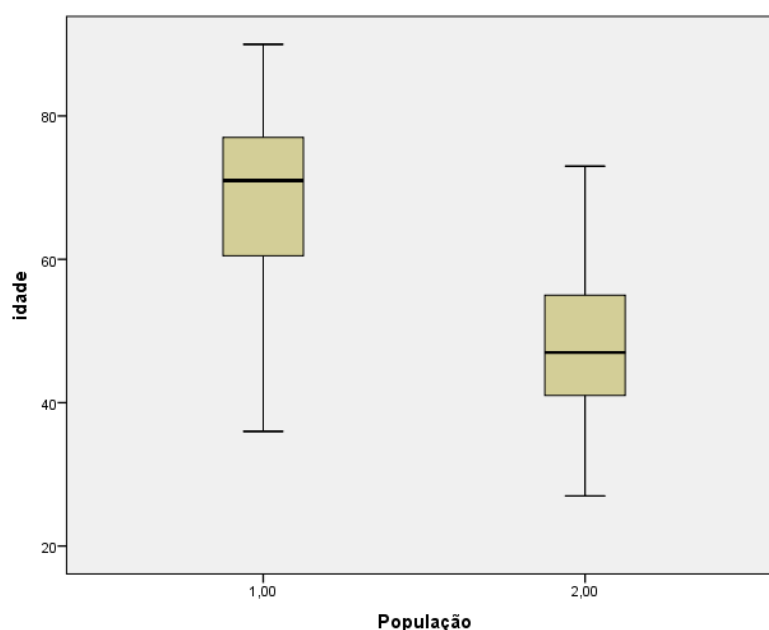
**Quadro 14:** Estatística descritiva fator idade

Idade (anos)	Controlo n= 22	EAM n=57
Média	47,95	68,53
Desvio Padrão	11,55	12,70
Mediana	47,00	71,00
Minímo	27	36
Máximo	73	90
Testes de normalidade	0,200*	0,200*
	0,956**	0,097**

\*Teste **Kolmogorov-Smirnov** com a correção de **Lillefors**

\*\*Teste de **Shapiro-Wilk**

**Figura 36:** Representação gráfica da idade dos dois grupos



O teste de **Levene** para a variância do fator idade nos dois grupos (1=EAM e 2=controlo) foi de  $p=0,49$ , assumindo-se a homogeneidade das variâncias, e o **Teste-t** para amostras independentes teve significância de  $p < 0,001$ . Ver **Quadro 14** e **Figura 36**.

A comparação das distribuições das características basais dos dois grupos (variáveis categóricas) expõe-se no **Quadro 15**.

**Quadro 15:** Comparação das características base dos dois grupos

	<b>Grupo Controlo n=22</b>	<b>Grupo EAM n=57</b>	<b>p*</b>
Sexo feminino	4 (18,18%)	13 (22,80%)	0,076
Hipertensão arterial	9 (40,90%)	35 (61,40%)	0,131
Consumo Tabágico	6 (27,27%)	22 (38,59%)	0,436
Diabetes mellitus	2 (9,09%)	21 (36,84%)	0,012
Htx. Familiar	3 (13,63%)	6 (10,52%)	0,243
Dislipidemia	8 (36,36%)	29 (50,08%)	0,317
Ácido acetilsalicílico	4 (18,18%)	38 (66,66%)	<0,001
Clopidogrel	1 (4,54%)	15 (26,31%)	0,033
Estatina	7 (31,81%)	32 (56,14%)	0,078
Bloqueador-beta	4 (18,18%)	29 (50,87%)	0,011
Anti-inflamatórios	1 (4,54%)	19 (33,33%)	0,009

\* $\chi^2$ - Qui-quadrado bilateral

No **Quadro 16** e **Quadro 17** apresentamos a estatística descritiva e os testes de normalidade dos valores lipídicos, bem como a comparação entre as variáveis dos dois grupos (**Quadro 18** e **Quadro 19**): **Teste t** ou **Wilcoxon-Mann-Whitney**, de acordo com as distribuições.

**Quadro 16:** Estatística descritiva dos valores séricos das lipoproteínas – grupo EAM

Estatística Descritiva	<b>CT</b>	<b>HDLc</b>	<b>HDL2</b>	<b>HDL3</b>	<b>LDLox</b>	<b>TG</b>	<b>Lp(a)</b>	<b>APO A1</b>	<b>APO B</b>	<b>APO E</b>
Média	171,05	42,85	10,77	31,75	47,09	142,52	0,54	1,19	0,78	40,68
Des. Padrão	41,63	12,91	5,05	9,41	17,44	104,75	0,16	0,21	0,28	13,21
Mediana	169,05	42,00	10,00	31,00	43,50	107,00	0,51	1,20	0,78	38,00
Mínimo	89,00	23,00	2,00	9,41	16,00	40,00	0,03	0,77	0,03	18,00
Máximo	291,00	77,00	28,00	18,00	93,00	573,00	1,76	1,61	1,45	81,00
Testes de normalidade	0,200*	0,041*	0,003*	0,200*	0,053*	<0,001*	0,038*	0,200*	0,200*	0,083*
	0,967**	0,016**	0,001**	0,973**	0,130**	<0,001**	0,908**	0,971**	0,975**	0,006**

\*Teste Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors

\*\*Teste de Shapiro-Wilk

**Quadro 17:** Estatística descritiva dos valores séricos das lipoproteínas – grupo controlo

Estatística Descritiva	CT	HDLc	HDL2	HDL3	LDLox	TG	Lp(a)	APO A1	APO B	APO E
Média	208,45	50,80	9,09	41,75	71,95	136,00	0,60	1,38	0,96	37,3
Des. Padrão	35,03	11,45	2,90	9,82	20,07	59,57	0,21	0,63	0,19	10,9
Mediana	212,50	51,50	8,50	42,06	70,00	120,00	0,51	1,40	0,99	38,50
Minímo	123,00	25,00	2,94	20,00	33,00	65,0	0,04	0,25	0,56	14,00
Máximo	244,00	71,00	5,00	58,00	118,00	244,00	2,52	1,78	1,25	64,00
Testes de normalidade	0,200*	0,200*	0,200*	0,200	0,200*	0,033*	0,051*	0,200*	0,200*	0,200*
	0,966**	0,798**	0,030**	0,778	0,957**	0,013**	0,817**	**0,476**	0,976**	0,766**

\*Teste Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors

\*\*Teste de Shapiro-Wilk

**Quadro 18:** Comparação das lipoproteínas com distribuição gaussiana (grupo controlo vs EAM)

	Grupo Controlo	Grupo EAM	Teste Levene+	Teste* T
CT	208,45±35,3	171,05±41,63	0,586	<0,001
HDL3	41,75±9,82	31,75±9,41	0,766	<0,001
APO A1	1,38±0,63	1,19±0,21	0,976	0,002
APO B	0,96±0,19	0,78±0,28	0,305	0,004

\*Teste t (amostras independentes)

+Teste de Levene baseado na média

**Quadro 19:** Comparação das lipoproteínas com distribuição não-gaussiana (grupo controlo vs EAM)

	Grupo Controlo (Mediana/Intervalo Interquartil)	Grupo EAM (Mediana/Intervalo Interquartil)	Teste Levene+ (p)	Estatísticas do Teste U/W	Teste M-W* (p)
HDLc	51,50/18,25	42,00/16,00	0,880	385,00/2038,00	0,007
HDL2	8,50/3,25	10,00/6,00	0,027	530,50/783,50	0,292
TG	120,00/112,50	107,00/86,00	0,532	568,50/2221,50	0,527
Lp(a)	0,51/0,73	0,51/0,50	0,103	599,00/852,00	0,854
LDLox	70,00/22,00	43,50/21,00	0,255	193,00/1846,00	<0,001
ApoE	38,50/10,00	38,00/17,00	0,329	575,00/828,00	0,574

+Teste de Levene baseado na mediana

\*Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney apresentada a significância para um teste bilateral

No **Quadro 20** e **Quadro 21** apresentam-se as correlações entre o perfil lipídico e os marcadores inflamatórios em todos os doentes estudados (doentes dos dois grupos).

**Quadro 20:** Correlações fatores lipídicos vs fatores inflamatórios (R) de **Pearson \***

	CT	HDLc	HDL2	HDL3	LDLox	Trig.	Lp(a)	APO A1	APO B	APO E
hsCRP	-0,204 0,073	-0,201 0,077	0,110 0,336	-0,295 0,009	-0,156 0,177	-0,053 0,645	0,049 0,671	-0,024 0,028	-0,063 0,583	-0,058 0,613
IL-6	<b>-0,319</b> <b>p=0,004</b>	<b>-0,430</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,137</b> <b>p=0,230</b>	<b>-0,398</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>-0,246</b> <b>p=0,031</b>	<b>0,070</b> <b>p=0,541</b>	<b>0,032</b> <b>p=0,781</b>	<b>-0,492</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>-0,255</b> <b>p=0,023</b>	<b>0,061</b> <b>p=0,591</b>
MMP3	0,038 p=0,746	0,150 p=0,194	0,191 p=0,098	0,094 p=0,419	0,072 p=0,539	-0,159 p=0,170	-0,025 p=0,834	0,174 p=0,132	0,042 p=0,720	-0,094 p=0,421
TNF- $\alpha$	-0,223 <b>p=0,048</b>	-0,259 <b>p=0,021</b>	-0,193 <b>p=0,088</b>	-0,237 <b>p=0,035</b>	0,015 p=0,895	0,196 <b>p=0,084</b>	-0,011 p=0,333	-0,224 <b>p=0,047</b>	-0,100 p=0,380	0,087 p=0,444

\*Teste bilateral

**Quadro 21:** Correlações fatores lipídicos vs fatores inflamatórios ( $\rho$ ) de **Rho-Spearman \***

	CT	HDLc	HDL2	HDL3	LDLox	Trig.	Lp(a)	APO A1	APO B	APO E
hsCRP	-0,083 p=0,471	-0,304 <b>p=0,07</b>	0,030 p=0,791	-0,383 <b>p=0,01</b>	-0,043 0,554	0,193 p=0,090	0,029 <b>p=0,011</b>	0,270 <b>p=0,017</b>	0,078 p=0,499	0,236 <b>p=0,037</b>
IL-6	<b>-0,401</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>-0,430</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>-0,009</b> <b>p=0,937</b>	<b>-0,548</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>-0,297</b> <b>p=0,009</b>	<b>0,073</b> <b>p=0,520</b>	<b>0,091</b> <b>p=0,428</b>	<b>-0,492</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>-0,255</b> <b>p=0,023</b>	<b>0,061</b> <b>p=0,591</b>
MMP3	0,055 p=0,471	0,205 <b>p=0,076</b>	0,219 <b>p=0,058</b>	0,155 p=0,181	0,042 p=0,718	-0,111 p=0,340	0,005 p=0,965	0,238 <b>p=0,038</b>	0,052 p=0,654	-0,071 p=0,544
TNF- $\alpha$	0,146 p=0,199	-0,212 <b>p=0,061</b>	-0,139 p=0,222	-0,205 <b>p=0,070</b>	0,068 p=0,554	0,165 p=0,147	0,084 p=0,467	-0,221 p=0,50	-0,058 p=0,610	0,078 p=0,544

\*Teste bilateral

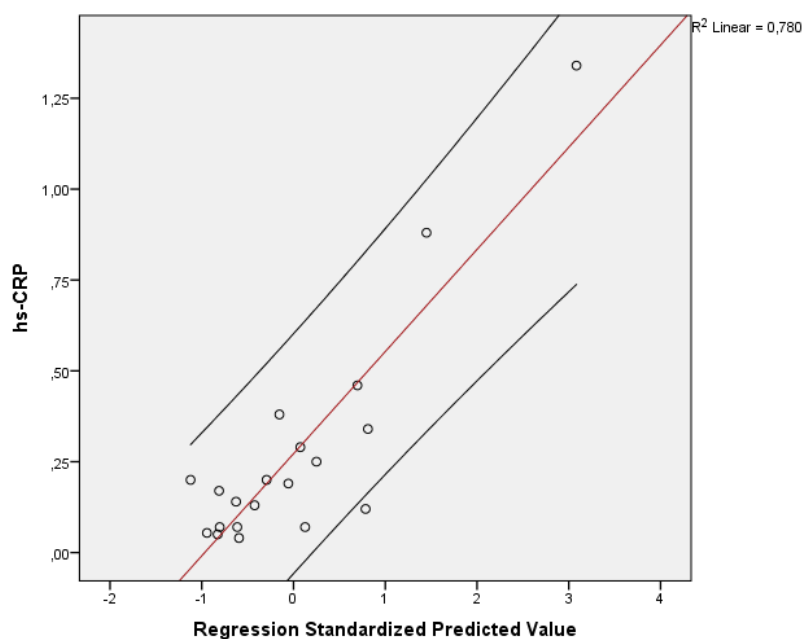
No **Quadro 22** apresentam-se as determinações de R,  $R^2$  e de  $R^2_a$  para a regressão múltipla entre cada molécula inflamatória (variável dependente) e todas as variáveis lipídicas estudadas, no **grupo de controlo**.

**Quadro 22:** Coeficientes de regressão múltipla (R), R quadrado ( $R^2$ ) e R quadrado ajustado ( $R^2_a$ ) entre fatores lipídicos e marcadores inflamatórios no **grupo controlo**

	R	$R^2$	$R^2_a$	p
hsCRP	0,883	0,780	0,582	<b>0,022</b>
IL-6	0,911	0,830	0,677	<b>0,007</b>
MMP3	0,498	0,248	-0,504	0,943
TNF- $\alpha$	0,680	0,462	-0,023	0,524

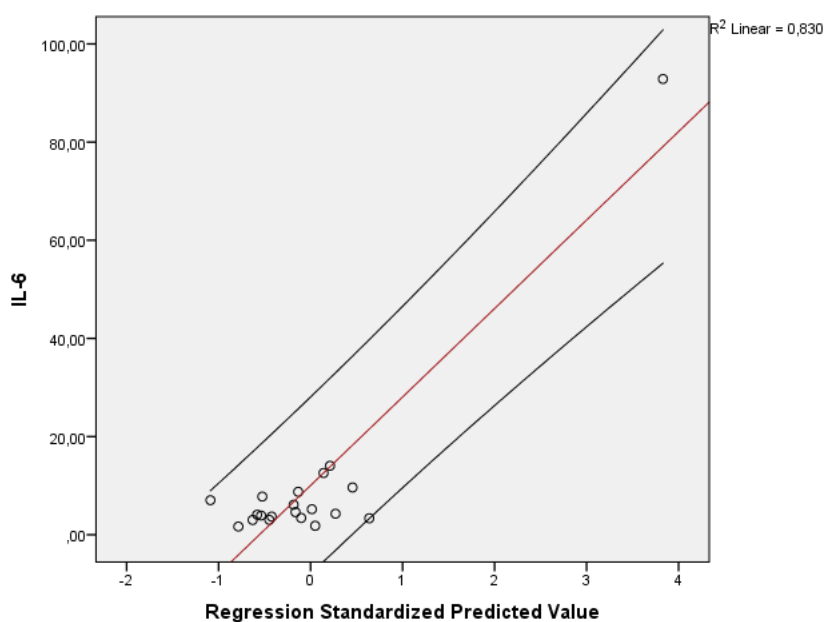
A **Figura 37**, **Figura 38**, **Figura 39** e **Figura 40** explicitam a regressão multifatorial entre o conjunto das lipoproteínas (**CT**, **HDLc**, **HDL2**, **HDL3**, **TG**, **LDLox**, **Lp(a)**, **Apo A1**, **Apo B** e **Apo E**) e as moléculas inflamatórias, para o **grupo controle**:

**Figura 37:** Valores observados para **hs-CRP** vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas (**grupo controle**)



(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação lipoproteínas vs **hs-CRP**)

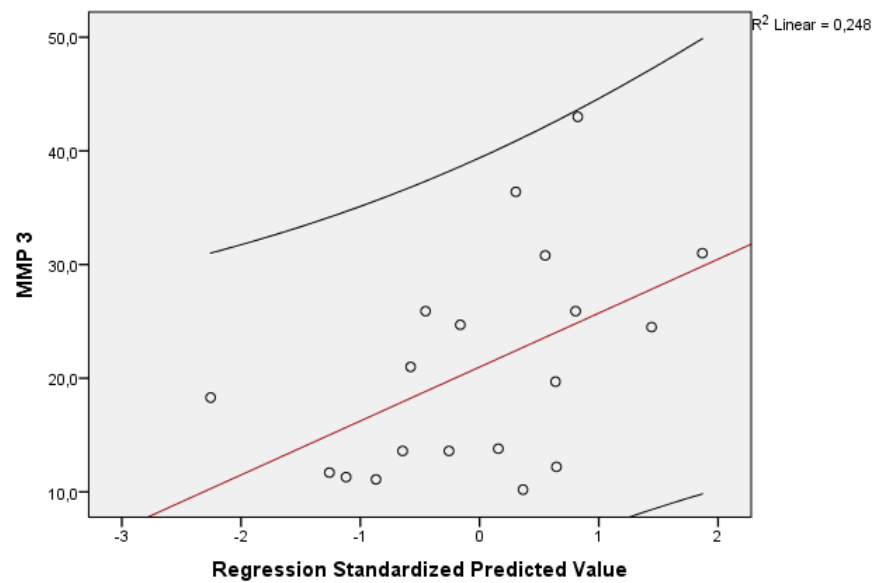
**Figura 38:** Valores observados para **IL-6** vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas (**grupo controle**)



(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação lipoproteínas vs **IL-6**)

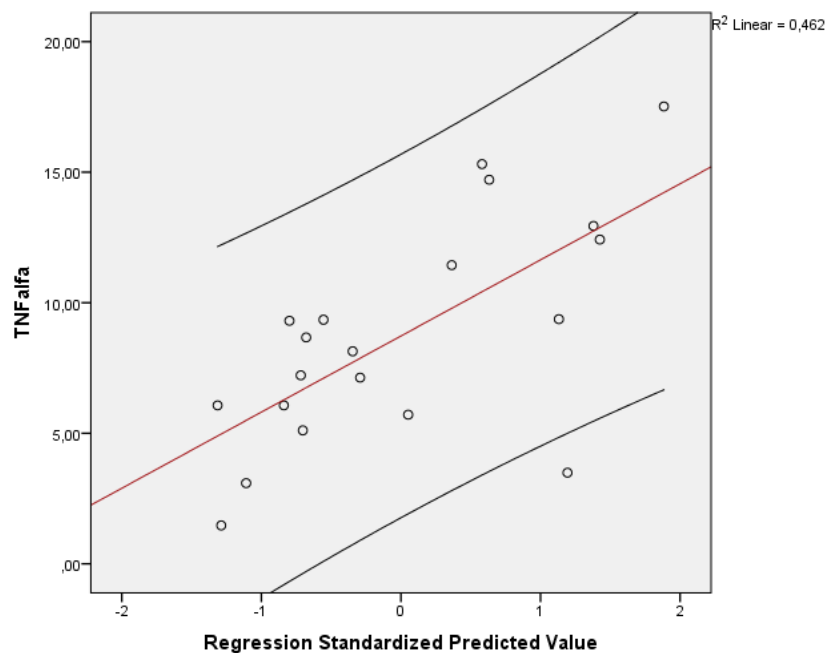


**Figura 39:** Valores observados para **MMP-3** vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas (**grupo controlo**)



(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação lipoproteínas vs **MMP3**)

**Figura 40:** Valores observados para **TNF- $\alpha$**  vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas (**grupo controlo**)



(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação lipoproteínas vs **TNF- $\alpha$** )

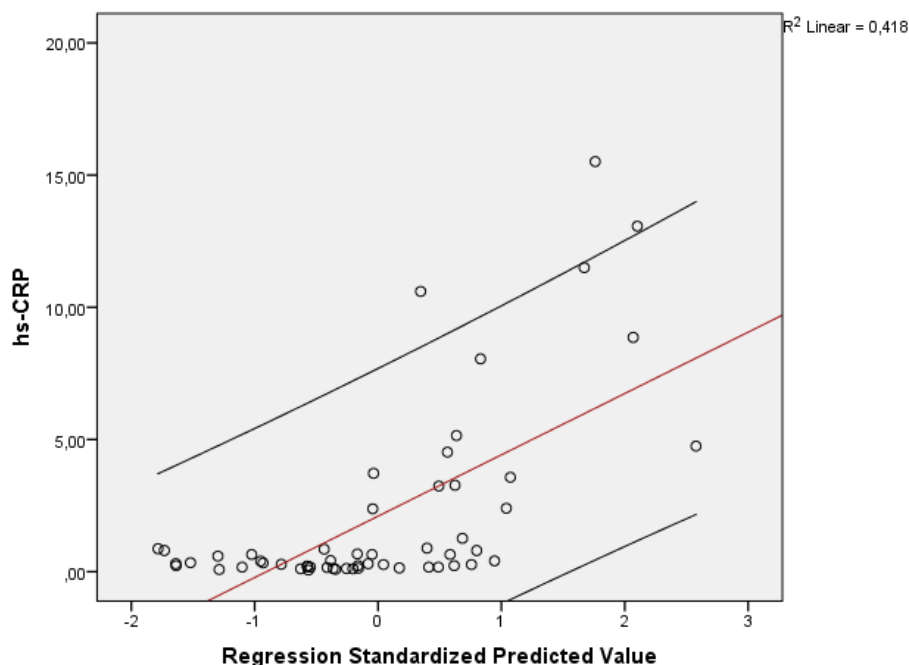
No **Quadro 23** apresentam-se as determinações de  $R$ ,  $R^2$  e de  $R^2_a$  para a regressão linear múltipla entre cada molécula inflamatória (variável dependente) e todas as variáveis lipídicas estudadas, no **grupo EAM**.

**Quadro 23:** Coeficientes de regressão múltipla: ( $R$ ),  $R$  quadrado ( $R^2$ ) e  $R^2$  ajustado ( $R^2_a$ ) entre fatores lipídicos e marcadores inflamatórios no **grupo EAM**

	<b>R</b>	<b><math>R^2</math></b>	<b><math>R^2_a</math></b>	<b>p</b>
hsCRP	0,647	0,418	0,286	0,004
IL-6	0,544	0,300	0,141	0,073
MMP3	0,539	0,290	0,129	0,089
TNF- $\alpha$	0,595	0,354	0,207	0,022

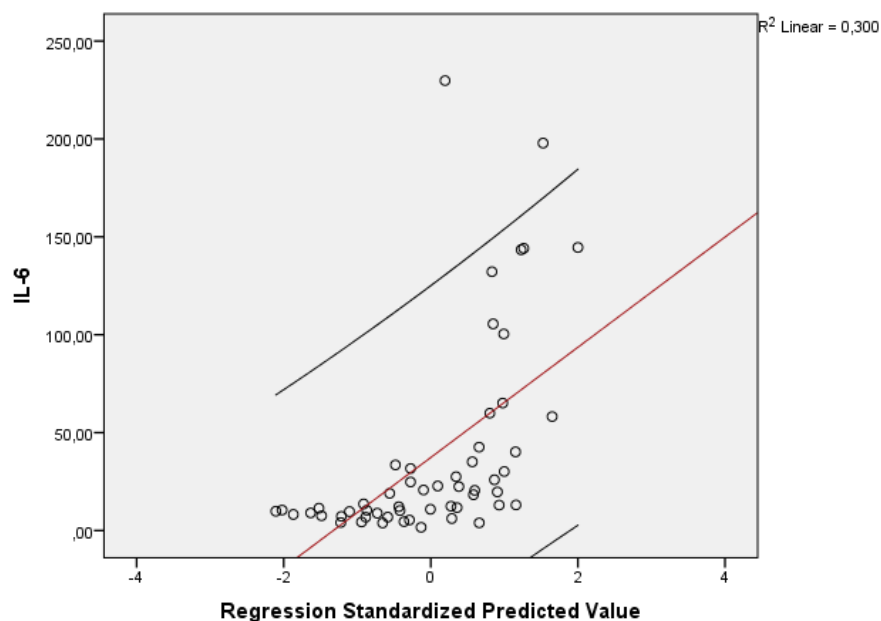
A **Figura 41**, **Figura 42**, **Figura 43** e **Figura 44** apresentam a regressão linear múltipla entre o conjunto das lipoproteínas (**CT**, **HDLc**, **HDL2**, **HDL3**, **TG**, **LDLox**, **Lp(a)**, **Apo A1**, **Apo B** e **Apo E**) e as moléculas inflamatórias, para o **grupo EAM**:

**Figura 41:** Valores observados para **hs-CRP** vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas (**grupo EAM**)



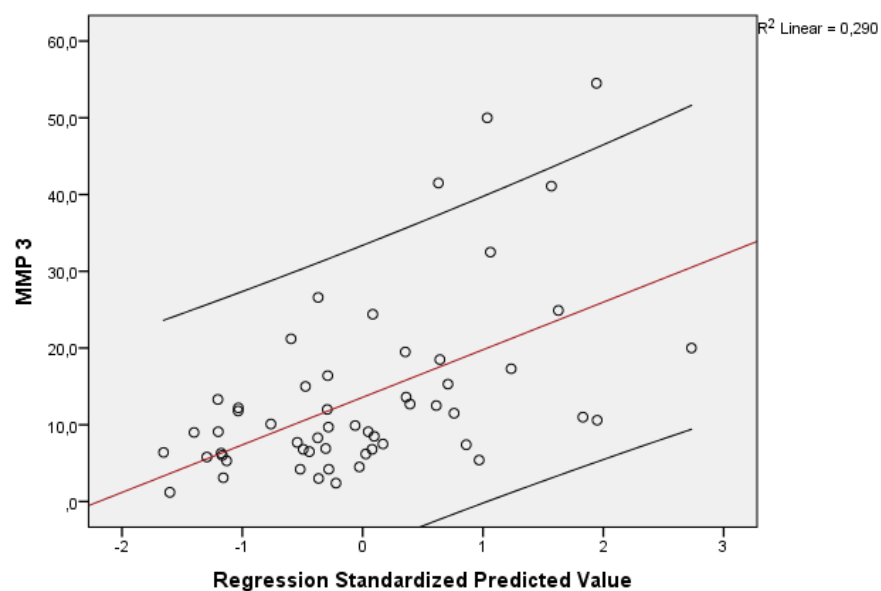
(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação lipoproteínas vs **hs-CRP**)

**Figura 42:** Valores observados para **IL-6** vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas (**grupo EAM**)



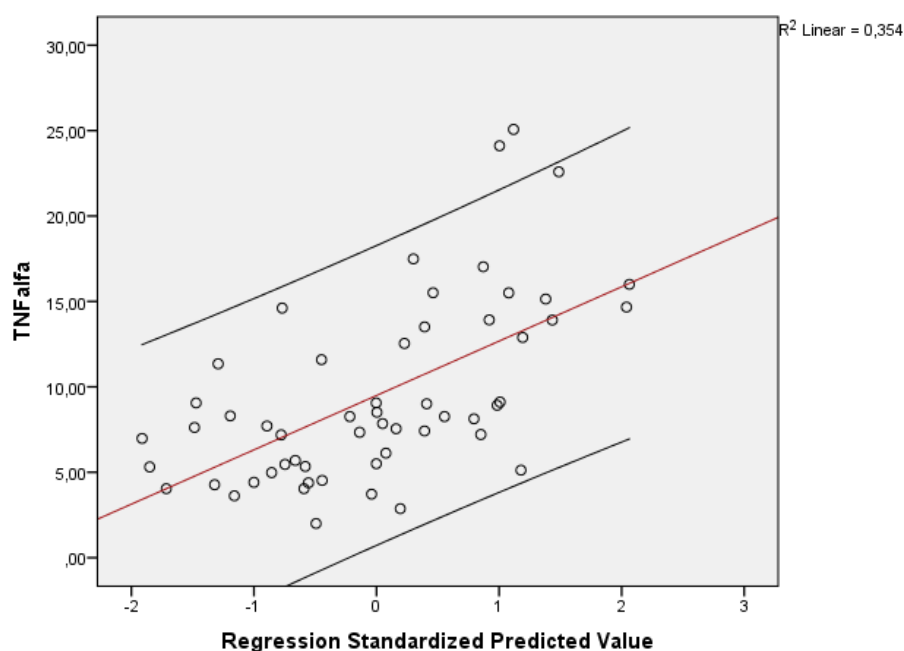
(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação lipoproteínas vs **IL-6**)

**Figura 43:** Valores observados para **MMP3** vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas (**grupo EAM**)



(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação lipoproteínas vs **MMP3**)

**Figura 44:** Valores observados para **TNF- $\alpha$**  vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas (**grupo EAM**)



(Valores de regressão preditos estandardizados pelo modelo de regressão linear múltipla para a relação lipoproteínas vs **TNF- $\alpha$** )

Explicita-se agora a estatística descritiva e os testes de normalidade para os marcadores inflamatórios do **grupo controlo (Quadro 24)**.

**Quadro 24:** Estatística descritiva e testes de normalidade: marcadores inflamatórios (**grupo controlo**)

Estatística Descritiva	Hs-CRP	IL-6	TNF- $\alpha$	MMP3
Média	0,29	9,90	8,86	20,98
Desvio Padrão	0,32	18,82	4,36	9,52
Mediana	0,19	4,90	8,67	19,70
Minímo	0,04	1,67	1,47	10,2
Máximo	1,34	92,86	17,52	43,0
Testes de normalidade	0,004* <0,001**	<0,001* <0,001**	0,200* 0,781**	0,054* 0,066**

\*Teste **Kolmogorov-Smirnov** com a correção de **Lillefors**

\*\*Teste de **Shapiro-Wilk**

Finalmente, apresenta-se a comparação entre os biomarcadores inflamatórios por grupo (Quadro 25).

**Quadro 25:** Comparação entre os marcadores inflamatórios entre o grupo controle e o grupo EAM

	<b>Grupo Controle</b> (Mediana/Intervalo Interquartil)	<b>Grupo EAM</b> (Mediana/Intervalo Interquartil)	<b>Teste Levene+</b> (p)	<b>Estatísticas do teste U/W</b>	<b>Teste M-W*</b> (p)
<b>hs-CRP</b>	0,19/0,27	0,42/2,53	0,035	318,00/549,00	0,001
<b>IL-6</b>	4,90/5,48	13,07/26,41	0,067	242,00/495,00	<0,001
<b>MMP3</b>	19,70/13,70	10,10/10,40	0,862	255,50/1908,5	<0,001
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	8,67/6,71	8,26/7,80	0,580	604,00/857,00	0,805

+Teste de **Levene** baseado mediana

\*Teste de **Wilcoxon-Mann-Whitney**: apresentada a significância para um teste bilateral.

## Capítulo 6-DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

6.1. Discussão	84
6.1.1. Relação marcadores inflamatórios precoces com hs-CRP e com cTnI	84
6.1.2. Resposta de Fase Aguda no EAM: perfil lipídico e inflamatório	86
6.1.3. Limitações	89
6.5. Caminhos futuros	89
6.5.1. Vertente diagnóstica	90
6.5.2. Vertente terapêutica	90
6.6. Conclusões	91

## 6.1. Discussão

Este trabalho tentou estabelecer:

(1) Que duas citocinas inflamatórias, a montante da proteína de fase aguda **CRP** na cascata inflamatória e uma colagenase de matriz, avaliadas por venopunção periférica, estão elevadas no **EAM** e que os marcadores estudados se correlacionam quer com a própria **hs-CRP**, já em uso clínico, quer com a **cTnI**, um marcador diagnóstico de lesão miocárdica.

(3) Que a **RFA**, após **EAM**, tem impacto no perfil lipídico e na elevação de marcadores inflamatórios.

### 6.1.1. Relação Marcadores Inflamatórios Precoces com hs-CRP e com cTnI

Verificámos que nos doentes com **EAM** os marcadores **IL-6**, **TNF- $\alpha$**  e **MMP3** se correlacionam com **hs-CRP**. Estas correlações são especialmente consistentes com **IL-6**. Na verdade aquele marcador é diretamente responsável pela secreção hepática de **hs-CRP** e, portanto, seria expetável que tivessem um comportamento paralelo.

Também se demonstrou uma relação entre **TNF** e **hs-CRP**. Esta evidência é importante, visto que esta relação, pela metodologia usada, não estava esclarecida. O **TNF- $\alpha$**  é segregado em pequenas quantidades na placa por células imunitárias, em especial por macrófagos da íntima<sup>16</sup>, logo não era seguro que houvesse um incremento detetável por punção periférica.

O **MMP3** tem também correlação com **hs-CRP**. Tendo em conta de que não se trata de uma citocina inflamatória (não influenciando diretamente a secreção de **hs-CRP**) e que também não sofre um processo de incremento sérico dos seus valores, como acontece com a **IL-6**, foi importante confirmar o seu doseamento por venopunção periférica.

Na relação com **cTnI**, as correlações dos biomarcadores inflamatórios são bastante sólidas para **IL-6** e **TNF**, particularmente para os valores obtidos às **6-9 h**. A **MMP3** não se correlaciona com os valores de **cTnI** na admissão, apresentando também melhor correlação para os valores séricos das 6-9 h.

A valorização destes marcadores já foi estudada por outros investigadores, mas dos vários marcadores séricos nenhum mostrou, até ao presente, ser unicamente sensível ou específico em prevenção primária ou secundária<sup>224</sup>. Neste contexto, o nosso trabalho é inovador porque estudou, *in vivo* e através de amostra de sangue venoso periférico, marcadores inflamatórios.

Existem, sobre este tema, estudos importantes<sup>424-426</sup> em contextos distintos, com metodologias diferentes e com outros marcadores<sup>123</sup>. Destes trabalhos, que incluem investigação epidemiológica e estudos bioquímicos, em animais e humanos, destaca-se o estudo da **hs-CRP**, como marcador inflamatório. Este marcador é doseável na própria placa arteriosclerótica vulnerável<sup>336-337</sup> e parece importante como índice de instabilidade na placa.<sup>336, 338, 427</sup> A **IL-6** tem um papel no risco vascular ainda pouco esclarecido<sup>130, 184</sup>. Neste estudo ficou comprovado que a **IL-6** é detetável e tem correlação forte como os marcadores isquémicos e com a própria **hs-CRP**. Ou seja, admitimos que a **IL-6** pode ser útil, propondo-se mesmo o seu uso clínico como marcador de instabilidade, na mesma medida do que já acontece com a **hs-CRP**.

O **TNF- $\alpha$**  também tem valor nesta situação aguda. Este marcador, segregado pelo tecido adiposo e pela placa arteriosclerótica, é importante na dinâmica pró-inflamatória sistémica, que predispõe ao **EAM**. As suas correlações, com os valores de **hs-CRP** e de **cTnI**, reforçam a sua relevância neste contexto e sugerem o seu eventual uso clínico.

Por outro lado, as **MMPs** deveriam, teoricamente, ser consideradas sempre que estudamos rotura/erosão da placa. Não era claro, antes do estudo, que na fase aguda do **EAM**, fosse possível dosear perifericamente as **MMPs**, tal como referimos para o **TNF- $\alpha$** .

Sabia-se, por estudos experimentais, que a atividade das **MMPs** é potenciada pela trombina<sup>294</sup>, e, também, que a **MMP 2** está elevada em doentes com **AI** e **EAM**<sup>428</sup>, quando comparados com indivíduos saudáveis, mas a literatura não favorece o doseamento periférico para estudar esta molécula, preferindo a recolha diretamente da aorta ou da grande veia cardíaca<sup>294, 428</sup>.

Sabe-se que esta família de enzimas está intimamente ligada ao **EAM**<sup>294</sup>, a relação encontrada entre **MMP3** e **cTnI** reforça esta evidência e permite até supor seu futuro uso clínico. Outros dados demonstraram a capacidade da **CRP** para aumentar a síntese de **MMP9**<sup>332</sup>, o que sustentaria a correlação detetada entre **MMP3** e **hs-CRP**.

Não surpreende o facto das relações entre as moléculas inflamatórias estudadas e a **cTnI** serem particularmente significativas, para os valores obtidos nas 6 a 9 horas após a admissão. O incremento da **cTnI** após a trombose e estabelecimento da lesão anatomopatológica (necrose) miocárdica demora 3 a 6 horas<sup>95, 362</sup>. Limitando, assim, a utilidade das troponinas no diagnóstico dos **EMCST**<sup>412</sup> (que exigem ação terapêutica imediata) e sugerindo que os valores iniciais daquele marcador isquémico não reflitam inteiramente o processo inflamatório que o



antecedeu<sup>412</sup>. Este facto torna particularmente pertinente o uso dos marcadores inflamatórios em contexto diagnóstico.

Foram publicados *scores* que já propõem a combinação de marcadores inflamatórios e isquémicos. No estudo TIMI 11A, em doentes com **AI/EMSST**, os casos que apresentavam níveis elevados de **hs-CRP** e incremento das troponinas, tiveram pior índice de mortalidade do que aqueles que apresentavam elevação de apenas um daqueles marcadores<sup>429</sup>. Este pode ser um caminho futuro para a estratificação do **EAM**.

As troponinas constituem marcadores de ativação plaquetária e podem ser usadas para identificar a agudização da placa, mesmo antes da necrose miocárdica estar estabelecida<sup>350, 359-360</sup>. A relação direta entre **cTnI** e as moléculas inflamatórias é valorizável porque suporta aquele caminho: criação de um painel de multimarcadores que incluirá forçosamente a **IL-6** e a **hs-CRP**<sup>430-431</sup>.

No estudo HOPE foi avaliada a associação de múltiplos marcadores com o risco de EAM ou de AVC e de morte cardiovascular. No entanto, naquele estudo, a **hs-CRP** trouxe fraco benefício para além dos fatores de risco clássicos, admitindo-se que marcadores mais a montante talvez pudessem ser mais específicos e precisos<sup>432</sup>. Foi precisamente esta a estratégia que procurámos comprovar.

### 6.1.2. Resposta de Fase Aguda no EAM: Perfil lipídico e Inflamatório

Para procedermos ao estudo da **RFA** efetuámos um modelo estatístico baseado na análise multivariada entre as variáveis que pretendíamos estudar (os marcadores inflamatórios) e os fatores basais das duas populações. Seria assim possível verificar se algum daqueles fatores constituiria viés para as análises a efetuar.

Verificámos, nos doentes estudados e de acordo com o modelo construído com a análise multivariada, que os fatores basais potencialmente introdutórios de viés na análise dos marcadores inflamatórios foram: a idade, a terapêutica (**AAS** e clopidogrel) e, tendencialmente, a obesidade. Contudo, depois de ajustado para aqueles fatores, o modelo permitiu concluir que o fator população (grupo de inclusão) permanecia distinto.

Quando, através da análise univariada multifatorial, tentámos perceber a influência relativa daqueles fatores basais em cada uma das moléculas inflamatórias, verificámos que o fator idade foi importante para os valores de **MMP3** e de **TNF- $\alpha$** . A terapêutica prévia com

**AAS** foi importante em relação a **IL-6** e **MMP-3** e a terapêutica com clopidogrel foi importante para **IL-6**. A obesidade foi importante para **MMP3**. Neste modelo, um fator de risco sem expressão no modelo multivariado, o tabagismo, parece ter influenciado também a **MMP3**.

Na comparação direta das distribuições de fatores demográficos e de risco existe diferença marginal quanto à distribuição dos sexos, que não apresenta repercussão na análise multivariada. Na mesma comparação, os dados basais de terapêutica apresentam-se com diferenças significativas ou tendencialmente significativas. Este facto é expectável dada a natureza dos grupos em presença.

Existe evidência na literatura, de que a concentração de lipoproteínas de colesterol estaria em valores normais nas primeiras 24 a 48 horas da **RFA** após **EAM** e desceria nos dias seguintes<sup>66, 401</sup>. Também se confirma que a queda no **HDLc** é maior do que a diminuição no **CT**<sup>401</sup>, de tal modo que, para além das 48 horas após o evento agudo, não se recomenda a avaliação lipídica<sup>401</sup>. Esta variação enquadra-se no estado catabólico associado à **RFA** diretamente mediada pelo aumento da lipogénese<sup>154</sup>.

Em relação às lipoproteínas estudadas são de realçar os valores significativamente mais baixos no **grupo EAM** para **CT**, **HDLc** e **HDL3** e **Apo B** e **ApoA1**, de acordo com a literatura<sup>66, 123, 400-403</sup>. Este facto é ainda mais surpreendente tendo em conta a ausência de jejum da população **EAM**. O mesmo se pode dizer para **LDLox**, cujo resultado está de acordo com o estado da arte sobre o efeito da inflamação/infeção sobre o metabolismo lipídico, confirmando a descida de **LDLc** neste contexto<sup>405</sup>. Sabe-se que a **CRP** se liga a **LDLox** o que favorece a fagocitose macrófágica e a formação de células espumosas<sup>433</sup>.

Não conseguimos verificar qualquer diferença entre os dois grupos para **Lp(a)**. Este facto está de acordo com um estudo que refere não existir diferença significativa induzida pela **RFA** para aquele marcador<sup>409</sup>.

Os valores de **TG** não revelaram o incremento que a literatura consistentemente documenta<sup>402, 404</sup>. São conhecidos os efeitos induzidos por citocinas como o **TNF- $\alpha$**  e a própria **IL-6**<sup>402</sup> na descida dos triglicéridos. Não encontramos uma razão para este facto e foi possível, posteriormente, excluir que qualquer doente estivesse sob fibratos que podiam ter influenciado aquele resultado. Também a **ApoE** de acordo com a literatura estaria mais baixa após o **EAM**<sup>402</sup>, o que não se verificou no nosso estudo.

As moléculas lipídicas tiveram associações negativas para **IL-6**. Ora a **IL-6** tem capacidade para, diretamente, inibir a atividade da lipase lipoproteica e assim reduzir os níveis de lípidos circulantes e, neste sentido, estes dados são importantes e confirmam a relação marcadores inflamatórios/lipoproteínas<sup>402, 434</sup>. Também é relevante o facto que, em ambos os grupos, existir correlação entre os marcadores inflamatórios e o conjunto de todos os marcadores lipídicos, exprimindo a ligação entre inflamação e metabolismo lipoproteico<sup>402</sup>. Estes factos são especialmente interessantes porque reforçam a conhecida ligação entre os fatores de risco clássicos e os fatores inflamatórios, quando usados como marcadores de risco no **EAM**<sup>29 207, 314, 336, 435</sup>. Esta ligação já foi estudada e é particularmente notória para **IL-6**<sup>32</sup>, como também referenciámos.

Encontrámos diferenças entre os dois grupos no que diz respeito às moléculas inflamatórias para **hs-CRP**, para **IL-6** e para **MMP3**. As duas primeiras moléculas estão mais elevadas no **grupo EAM** e, como seria de esperar, refletem claramente a **RFA**. No caso de **MMP3**, os valores estão mais altos no **grupo controlo**. Este resultado não está de acordo com literatura que afirma que, na fase aguda de eventos isquémicos, a atividade das **MMPs** está particularmente incrementada, no contexto cardíaco, vascular periférico e do **AVC**<sup>436-44036, 315, 320, 480</sup>.

Seria expectável não encontrar diferenças entre os dois grupos quanto ao **TNF- $\alpha$** , uma vez que o doseamento periférico não é o mais adequado. Estudos que efetuaram igualmente doseamento periférico de **TNF- $\alpha$**  também não detetaram uma relação entre a sua elevação e os períodos de agravamento de uma doença inflamatória crónica<sup>441</sup>. Neste contexto percebeu-se, ainda, que o **TNF- $\alpha$** , tem grande variabilidade circadiana nos seus níveis periféricos<sup>442</sup>, o que, em certa medida, pode explicar os nossos resultados, pois esta variável não foi tida em conta. Por outro lado, a estabilidade dos marcadores inflamatórios, em amostras congeladas, ainda não foi completamente esclarecida, o que pode ter influenciado os resultados<sup>443</sup>.

Compreende-se que **hs-CRP** e **IL-6** (a sua precursora) estejam mais elevadas no grupo **EAM**, conforme vários trabalhos já provaram<sup>207, 314, 336, 435</sup>. Em relação ao paradoxo presente para **MMP3**, admitimos que reflete o elevado risco da nossa população controlo e, possivelmente, as dificuldades metodológicas atrás referidas quanto ao seu doseamento periférico. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre aquela molécula no contexto cardiovascular, mas seria importante averiguar a possibilidade daquele marcador ser usado como um preditor de risco para eventos futuros.

### 6.1.3. Limitações

Compreensivelmente, existem diferenças significativas entre a terapêutica dos dois grupos. O maior uso de estatinas no **grupo EAM** pode ter enviesado os nossos dados quanto ao perfil lipídico. Por outro lado, como é sobejamente conhecido, as estatinas têm efeitos pleiotrópicos que podem ter influenciado os valores séricos dos marcadores inflamatórios<sup>39, 444-454</sup>.

O uso de **AAS**, o agente mais usado em prevenção cardiovascular<sup>455</sup>, também é importante neste contexto. O seu interesse é tanto maior, quanto alguns autores admitem que, mesmo nas baixas doses usadas em prevenção, apresentaria a capacidade para inibição da enzima **COX2**. Esta capacidade, principal responsável pelo efeito anti-inflamatório<sup>456</sup>, seria potenciada pelo seu uso mantido<sup>302, 457</sup>. Este facto, no grupo **EAM** pode, também, ter influenciado os resultados no doseamento de marcadores inflamatórios.

Não se conhece inteiramente o efeito dos agentes anti-inflamatórios, nos valores séricos dos marcadores de inflamação vascular. Existem estudos animais que sugerem o uso de agentes inibidores da **COX2** como prevenção da aterosclerose<sup>458</sup>. Outros autores afirmam que a inibição **COX2** pode reduzir a inflamação vascular e melhorar a estabilidade da placa<sup>459</sup>. Admitimos, consequentemente, que a diferença registada para aqueles fármacos também pode ter condicionado os registos dos marcadores inflamatórios.

Outra limitação possível é o facto de se acreditar que a punção venosa periférica não é o método mais indicado para o estudo de biomarcadores, numa fase muito precoce na cascata inflamatória. No entanto, esta limitação foi aceite por estudos de maior dimensão<sup>426</sup>.

A diferença de idade média entre os grupos e a diferença na distribuição do género não parecem, no caso desta população, ter produzido viés importante. Sabemos, todavia, que a idade se associa a uma elevação dos biomarcadores inflamatórios, de acordo com a literatura<sup>460</sup> e existem diferenças descritas quanto ao sexo relacionadas com a adiposidade visceral<sup>461</sup>.

### 6.2. Caminhos Futuros

Consideramos que este trabalho constitui um contributo para o estudo da placa aterosclerótica. Assim, este conhecimento abre dois caminhos: (a) a vertente diagnóstica e (b) a vertente terapêutica.

### 6.2.1. Vertente Diagnóstica

Os estudos nesta área sugerem a possibilidade de desenvolver testes laboratoriais para a identificação da placa vulnerável, isto é, do doente vulnerável. Neste sentido acreditamos que, num futuro próximo, será possível identificar, por teste laboratorial em sangue periférico, doentes em risco eminente de um evento coronário agudo. Este teste deve incluir as moléculas **IL-6**, **MMP3** (ou outras desta família), bem como a tardia **hs-CRP**. Pensamos que sendo a realidade aterosclerótica tão complexa, a estratégia multimarcador se aproximará sempre mais da realidade fisiopatológica.

Existirá, certamente, um incremento no número e qualidade de testes comercialmente disponíveis para testar as moléculas que estudámos<sup>294</sup>, com o estabelecimento de padrões internacionais como já aconteceu para a **hs-CRP**. Em relação à **hs-CRP**, é ainda pouco utilizada entre nós, uma vez que poucos hospitais centrais usam testes ultrasensíveis. Faltam estudos, no nosso país, noutros contextos, nomeadamente em relação ao grande fator de risco emergente para doença coronária, a doença periodontal, já que se admite que atinge 80% da população com idade superior a 18 anos<sup>x</sup>.

Na vertente diagnóstica, a utilização de testes ultrasensíveis para as troponinas<sup>98-100</sup> vai possibilitar uma melhor definição da relação inflamação/isquemia. A mensagem final é a de que os mediadores inflamatórios estão prestes a entrar na clínica quotidiana e, em conjunto com marcadores específicos do processo trombótico arterial, vão melhorar a qualidade da nossa prática<sup>211-212, 223-224</sup>.

### 6.2.2. Vertente Terapêutica

Outra das conclusões decorrentes deste estudo são as potenciais aplicações terapêuticas. A sobrevivência dos doentes com **EAM** aumentou com a administração de fármacos, tais como os agentes trombolíticos, bloqueadores-beta e o reconhecido **AAS**<sup>462-469</sup>. Acreditamos que o melhor conhecimento dos mecanismos inflamatórios pode perspetivar a utilização de um novo tipo de agentes<sup>l</sup>.

Poderão surgir, assim, terapêuticas anti-inflamatórias, baseadas no uso de anticorpos monoclonais ou antagonistas libertados contra recetores chave (moléculas de adesão, por exemplo<sup>73, 343, 355, 470-474</sup>), bem como moléculas que influenciem os movimentos quimiotáticos

---

<sup>x</sup> Fonte RTP notícias <http://ww1.rtp.pt/noticias/index.php?article=189912&tm=&layout=122&visual=61>

dos leucócitos<sup>475-476</sup>, fundamentais na génese aterosclerótica. A terapêutica será então dirigida diretamente à placa instável.

As experiências terapêuticas com fármacos anti-inflamatórios não se revelaram positivas neste contexto<sup>40</sup>. O uso regular de anti-inflamatórios não esteroides, seletivos para a **COX2**, associou-se a uma maior mortalidade cardiovascular<sup>477</sup>. Admite-se explorar intervenções que, seletivamente, inibam a **CRP** como uma nova estratégia para impedir manifestações clínicas da aterosclerose<sup>336</sup>.

Presentemente a associação de **hs-CRP** com ao perfil lipídico já é uma prática clínica recomendada, sobretudo para selecionar doentes, com risco intermédio, que beneficiarão da prescrição terapêutica com estatinas<sup>35, 478-480</sup>

Em termos terapêuticos, os nossos resultados suportam a noção importante de que o controlo da inflamação vascular está no controlo dos fatores de risco. Esta é uma informação fundamental para a prática clínica. Qualquer abordagem preventiva ou terapêutica do processo aterosclerótico deverá atingir fatores sistémicos, ambientais e genéticos. A contribuição exata e o conhecimento dos mecanismos interativos de cada um destes fatores é incerta<sup>481-484</sup> e pode constituir um desafio para estudos futuros.

### 6.3. Conclusões

1) No contexto de **EAM**, existe correlação entre os marcadores inflamatórios **IL-6**, **MMP3** e **TNF- $\alpha$** , quer com o marcador inflamatório **hs-CRP**, quer com o marcador isquémico **cTnI**. Esta correlação reforça-se para os valores mais tardios (6-9h pós admissão) para todos os marcadores inflamatórios e especialmente se relacionarmos **cTnI** com o grupo das quatro moléculas inflamatórias estudadas.

Admitimos que estes dados podem suportar o uso diagnóstico de moléculas como a **IL-6** e a **MMP3**, numa estratégia que privilegie o uso de múltiplos marcadores associados à placa vulnerável.

2) A **IL-6** relaciona-se inversamente com as lipoproteínas de colesterol, concluindo-se que será o principal fator na relação inflamação/lipídios. As moléculas inflamatórias **hs-CRP** e **IL-6** correlacionam-se com o perfil lipídico no seu todo. No grupo **EAM**, **TNF- $\alpha$**  apresenta também boa correlação com o perfil lipídico.

Detetam-se nível séricos significativamente mais baixos para as lipoproteínas de colesterol, no **grupo EAM**. Naqueles mesmos doentes os níveis de **hs-CRP** e **IL-6** apresentam um incremento significativo. Admitimos que estas evidências se explicam pela **RFA**, quer na sua componente metabólica, quer na sua componente inflamatória.

O facto de não se verificar elevação de **TNF- $\alpha$**  nos doentes com **EAM** pode dever-se a questões metodológicas, ainda não completamente estabelecidas, ou à terapêutica.

O marcador **MMP3** tem valores mais elevados em doentes não agudos. Este facto constitui um paradoxo, necessitando de mais desenvolvimentos neste contexto.

Acreditamos que a relação documentada inflamação/fatores de risco lipídico fornece o substrato para intervenções terapêuticas futuras, particularmente ao nível da prevenção cardiovascular. Permite, ainda, valorizar a inflamação como algo importante e tangível, ao alcance da clínica quotidiana.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bronze Carvalho L. Comentário editorial: " Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease". *Rev Port Cardiol* 2005;**24**(11):1438-1439.
2. Konstantinov IE, Mejevoi N, Anichkov NM. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. *Tex Heart Inst J* 2006;**33**(4):417-23.
3. Chesebro JH, Zoldhelyi P, Fuster V. Plaque disruption and thrombosis in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991;**68**(12):9C-15C.
4. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;**92**(3):657-71.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;**326**(4):242-50.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;**326**(5):310-8.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;**362**(6423):801-9.
8. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;**340**(2):115-26.
9. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;**138**(5 Pt 2):S419-20.
10. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 2000;**86**(8B):3J-8J; discussion 8J-9J.
11. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000;**247**(3):349-58.
12. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol* 2001;**88**(7B):3J-6J.
13. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;**104**(3):365-72.
14. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;**420**(6917):868-74.
15. Libby P. Atherosclerosis: the new view. *Sci Am* 2002;**286**(5):46-55.
16. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;**473**(7347):317-25.
17. Libby P, DiCarli M, Weissleder R. The vascular biology of atherosclerosis and imaging targets. *J Nucl Med* 2010;**51** Suppl 1:33S-37S.
18. Libby P, Croce K. Visualizing the vascular glue "shearing" the barriers to atherosclerotic plaque imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;**3**(9):956-8.
19. Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *Eur Heart J* 2010;**31**(7):777-83.
20. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;**74**(2):213-20.
21. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**(23):2129-38.
22. Libby P. Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Lipid Res* 2009;**50** Suppl:S352-7.
23. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;**121**(10 Suppl 1):S21-31.
24. Libby P, Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Diversity of denizens of the atherosclerotic plaque: not all monocytes are created equal. *Circulation* 2008;**117**(25):3168-70.
25. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008;**263**(5):517-27.
26. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;**351**(9096):88-92.
27. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998;**19**(1):1-3.
28. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;**97**(5):425-8.
29. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;**98**(8):731-3.
30. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;**285**(19):2481-5.



31. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;**47**(3):403-11.
32. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;**101**(15):1767-72.
33. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;**109**(23):2818-25.
34. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;**103**(9):1191-3.
35. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM, Jr. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;**344**(26):1959-65.
36. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. *Eur Heart J* 2001;**22**(23):2135-7.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;**373**(9670):1175-82.
38. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;**2**(6):616-23.
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**(21):2195-207.
40. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;**352**(16):1685-95.
41. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;**91**(4):281-91.
42. Hansson GK. Epidemiology complements immunology in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**(10):2178-80.
43. Bronze L, Monge J, Oliveira Anão A, Galvão J, Ferreira C, Azevedo J, Aleixo A. Classical risk factors for ischemic heart disease and C-reactive protein in acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2002;**3**(Abstract Supplement, No. 2):80.
44. Bronze L, Galvão J, Anão A, Monge J, Cordeiro R, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Prognostic markers in acute coronary syndromes: is there a clear cut difference in patients with and without ECG segment ST elevation? *Acute Cardiac Care Abstract Book* 2004;**1**(1):75.
45. Bronze L, Andrade ML, Azevedo J, Arroja I, Morais MG, Relvas MJ, Aleixo A. Diagnostic Inflammatory Markers In Acute Coronary Syndromes. *Proceedings of 8th International congress on coronary artery disease: from prevention to intervention* 2009.
46. Bronze L, Abecasis J, Leal S, Galvão J, Monge J, Cordeiro R, Custódio H, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A, Aniceto-Silva J. Combination of inflammatory and ischemic markers: a risk ratio. *Proceedings of 7th International congress on coronary artery disease* 2007.
47. Bronze L. Editorial comment: "markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris". *Rev Port Cardiol* 2004;**23**(10):1373-1374.
48. Bronze Carvalho L, Monge J, Galvão J, Abecasis J, Custódio H, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Is there a link between high sensitivity C-reactive protein and the pro-hormone nt-proBNP in the acute coronary syndromes. *Acute Cardiac Care* 2006;**8**(Suppl 2):58.
49. Bronze Carvalho L, Monge J, Galvão J, Abecasis J, Arroja I, Oliveira Anão A, Azevedo J, Aleixo A. Relação Nt-ProBNP e proteína C-reactiva de alta sensibilidade: facto ou coincidência? *Rev Port Cardiol* 2006;**25**(Suplemento I).
50. Bronze Carvalho L, Galvao J, Abecasis J, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Do the inflammatory biomarkers relate to the extension of angiographic coronary artery disease. *Acute Card Care* 2006;**8**(Supplement 2):57.
51. Bronze Carvalho L, Azevedo J, Andrade ML, Arroja I, Relvas MJ, Morais MG, Seabra M, Aleixo A. Novel Inflammatory biomarkers for clinical application. *Cardiovasc Res* 2010;**87**(Suppl 1): S67.

52. Bronze Carvalho L, Azevedo J, Andrade ML, Arroja I, Relvas MJ, Coucello J, Monge J, Morais G, Seabra M, Aleixo A. Unstable plaque inflammatory markers and cardiac troponin in an acute coronary setting. *Eur Heart J* 2010;**Supplement F**:F-42-F64, P224.
53. Bronze L AJ, Andrade ML, Relvas MJ, Arroja I, Monge J, Custódio H, Seabra M, Aleixo A. Valorização de Marcadores Precoces de Inflamação Vascular no Enfarte Agudo do Miocárdio. *Rev Port Cardiol* 2011;**30**(Supplement I).
54. Bronze L AJ, Andrade ML, Relvas MJ, Arroja I, Seabra M, Mendes M, Morais MG, Aleixo A. Biomarcadores inflamatórios e Troponina I no enfarte agudo do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 2012;**31**(Esp Congr).
55. Bronze L AJ, Andrade ML, Relvas MJ, Arroja I, Seabra M, Mendes M, Morais MG, Aleixo A. O factor de necrose tumoral alfa: um desconhecido importante? *Rev Port Cardiol* 2012;**31**(Espec Congr).
56. Sanchez-Madrid F, Sessa WC. Spotlight on mechanisms of vascular inflammation. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):171-3.
57. Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Losordo DW, Lam GK, Wassef M, Dzau VJ. Atherosclerosis 2005: recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation* 2005;**112**(21):3348-53.
58. Shah PK. Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr Opin Lipidol* 2007;**18**(5):492-9.
59. Steffell J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2006;**113**(5):722-31.
60. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, Riccio M, Kohler RH, Kozloff KM, Weissleder R, Aikawa E. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur Heart J* 2010;**31**(16):1975-84.
61. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;**332**(10):635-41.
62. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997;**349**(9062):1391-2.
63. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, European Society of Cardiology. The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2009.
64. Pasterkamp G, Daemen M. Circulating cells: the biofactory for markers of atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2008;**29**(22):2701-2.
65. Libby P. Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am J Cardiol* 2006;**98**(12A):3Q-9Q.
66. Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
67. WHO. The global burden of disease: 2004 update. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html)
68. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;**112**(12):1821-30.
69. Costa JV, Duarte JS. [Adipose tissue and adipokines]. *Acta Med Port* 2006;**19**(3):251-6.
70. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003;**278**(11):9850-5.
71. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;**349**(9061):1269-76.
72. Hobbs R, Arroll B. Cardiovascular risk management. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2008.
73. Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;**105**(1):29-35.
74. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;**3**(11):e442.
75. Murray CJL, Lopez AD, Harvard School of Public Health., World Health Organization., World Bank. The global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank ; Distributed by Harvard University Press; 1996.
76. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a

report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;**117**(4):e25-146.

77. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, Siscovick DS. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004;**93**(12):1455-60.

78. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health* 2008;**8**:148.

79. Ascensão PL NP. Vigiância Epidemiológica da ocorrência de enfarte agudo do miocárdio numa população de utentes de centros de saúde. *Rev Port Clin Geral* 2003;**19**:239-46.

80. Roberts WC, Jones AA. Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: Analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *The American Journal of Cardiology* 1979;**44**(1):39-45.

81. Santana P, Santos R, Nogueira H. The link between local environment and obesity: a multilevel analysis in the Lisbon Metropolitan Area, Portugal. *Soc Sci Med* 2009;**68**(4):601-9.

82. de Castro JJ, Aleixo Dias J, Baptista F, Garcia e Costa J, Galvao-Teles A, Camilo-Alves A. Secular trends of weight, height and obesity in cohorts of young Portuguese males in the District of Lisbon: 1960-1990. *Eur J Epidemiol* 1998;**14**(3):299-303.

83. Malach M, Imperato PJ. Depression and acute myocardial infarction. *Prev Cardiol* 2004;**7**(2):83-90; quiz 91-2.

84. Meneses R, Almeida MC, Abecasis J, Arroja I, Carvalho A, Aleixo A. A depressão em doentes com enfarte agudo do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 2007;**26**(11):1143-1165.

85. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, European Society of Cardiology. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Malden, Mass. ; Oxford: Blackwell Pub./European Society of Cardiology; 2006.

86. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;**97**(18):1837-47.

87. Oliveira GHM, Farmer JA. Novos Fatores de Risco Cardiovascular. *Rev SOCERJ* 2003;**16**(3):183-193.

88. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brenner SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;**290**(7):898-904.

89. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14** Suppl 2:S1-113.

90. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;**124** Suppl:S1-9.

91. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;**141**(2):190-9.

92. Hochholzer W, Buettner HJ, Trenk D, Laule K, Christ M, Neumann FJ, Mueller C. New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality. *Am J Med* 2008;**121**(5):399-405.

93. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;**23**(15):1177-89.

94. Cannon CP. Optimizing the Treatment of Unstable Angina. *J Thromb Thrombolysis* 1995;**2**(3):205-218.

95. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**(20):2525-38.

96. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;**358**(9292):1533-8.

97. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2008;**14**(5):543-8.
98. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;**361**(9):858-67.
99. Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem* 2009;**55**(5):930-7.
100. Jaffe AS, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin: hype, help, and reality. *Clin Chem* 2010;**56**(3):342-4.
101. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;**31**(20):2501-55.
102. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**(23):2999-3054.
103. Saraste A, Nekolla SG, Schwaiger M. Cardiovascular molecular imaging: an overview. *Cardiovasc Res* 2009;**83**(4):643-52.
104. Schwartz SM, Hatsukami TS, Yuan C. Molecular markers, fibrous cap rupture, and the vulnerable plaque: new experimental opportunities. *Circ Res* 2001;**89**(6):471-3.
105. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Tex Heart Inst J* 2002;**29**(3):164-71.
106. Bronze L, Rebocho MJ, Aguiar C, Palos JL, Silva JA, Seabra-Gomes R, Queiroz e Melo J. [Coronary disease in patients undergoing heart transplantation: are there predisposing factors?]. *Rev Port Cardiol* 1998;**17**(1):53-6.
107. Bronze L, Aguiar C, Gil VM, Rebocho MJ, Calqueiro J, Ventosa A, Queiroz e Melo J, Seabra-Gomes R. [Diagnosis of coronary disease in patients having undergone a heart transplant: does myocardial perfusion tomoscintigraphy allow to exclude heart catheterization?]. *Rev Port Cardiol* 1998;**17**(1):73-6.
108. Monge J, Bronze Carvalho L, Arroja I, Azevedo J, Silva J, Aleixo A. Nt-proBNP in coronary artery disease: six months follow-up after acute coronary syndromes. *Acute Card Care* 2006;**8**(Supplement 2).
109. Galvão J, Bronze L, Monge J, Abecasis J, Azevedo J, Aleixo A. Myocardial Infarction with angiographically nonsignificant coronary lesions. *Journal of Coronary Artery Disease* 2005;**6**(1).
110. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;**329**(27):2002-12.
111. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
112. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001;**38**(5):415-22.
113. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;**101**(16):1899-906.
114. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004;**110**(14):1926-32.
115. Guimaraes AC, Malachias MV, Coelho OR, Zilli EC, Luna RL. Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol* 1999;**73**(6):515-26.
116. Silva PMd. 25 perguntas em dislipidemias. Lisboa: Permanyer; 2006.
117. Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart* 2000;**83**(2):247-52.



118. Braunwald E. *Essential atlas of heart diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Developed by Current Medicine; 2005.
119. Ramrakha PS, Hill J. *Oxford handbook of cardiology*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006.
120. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;**311**(6998):171-4.
121. Sheridan FM, Dauber IM, McMurtry IF, Lesnefsky EJ, Horwitz LD. Role of leukocytes in coronary vascular endothelial injury due to ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1991;**69**(6):1566-74.
122. Gimbrone MA, Jr., Bevilacqua MP, Cybulsky MI. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte adhesion in inflammation and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1990;**598**:77-85.
123. Morris PJ, Wood WC. *Oxford textbook of surgery*. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2000.
124. Rollins BJ, Yoshimura T, Leonard EJ, Pober JS. Cytokine-activated human endothelial cells synthesize and secrete a monocyte chemoattractant, MCP-1/JE. *Am J Pathol* 1990;**136**(6):1229-33.
125. Wang JM, Sica A, Peri G, Walter S, Padura IM, Libby P, Ceska M, Lindley I, Colotta F, Mantovani A. Expression of monocyte chemotactic protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;**11**(5):1166-74.
126. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;**2**(2):275-81.
127. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;**394**(6696):894-7.
128. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1<sup>-/-</sup> mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest* 2003;**111**(3):333-40.
129. Boisvert WA, Curtiss LK, Terkeltaub RA. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol Res* 2000;**21**(2-3):129-37.
130. Ridker P, Rifai N. *C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease: Mediedition*; 2006.
131. Fuster V, Topol EJ, Nabel EG. *Atherothrombosis and coronary artery disease*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
132. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P, Luster AD. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest* 1999;**104**(8):1041-50.
133. Kovanen PT. Role of mast cells in atherosclerosis. *Chem Immunol* 1995;**62**:132-70.
134. Haley KJ, Lilly CM, Yang JH, Feng Y, Kennedy SP, Turi TG, Thompson JF, Sukhova GH, Libby P, Lee RT. Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation. *Circulation* 2000;**102**(18):2185-9.
135. Mendonça Filho HTF. Choque Cardiogénico e inflamação. *Rev SOCERJ* 2001;**14**(2).
136. Entman ML, Michael L, Rossen RD, Dreyer WJ, Anderson DC, Taylor AA, Smith CW. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB J* 1991;**5**(11):2529-37.
137. Freidman GD, Klatsky A, Siegeleub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974;**290**:1275-1278.
138. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J* 1993;**125**(3):855-63.
139. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, Dukas L, Azhar G, Wei JY. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;**139**(1 Pt 1):94-100.
140. Lucchesi BR, Werns SW, Fantone JC. The role of the neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 1989;**21**(12):1241-51.
141. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985;**76**(5):1713-9.
142. Curtis WE, Gillinov AM, Wilson IC, Bator JM, Burch RM, Cameron DE, Gardner TJ. Inhibition of neutrophil adhesion reduces myocardial infarct size. *Ann Thorac Surg* 1993;**56**(5):1069-72; discussion 1072-3.
143. Yamazaki T, Seko Y, Tamatani T, Miyasaka M, Yagita H, Okumura K, Nagai R, Yazaki Y. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in rat heart with ischemia/reperfusion and limitation of infarct size by treatment with antibodies against cell adhesion molecules. *Am J Pathol* 1993;**143**(2):410-8.
144. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;**5**(1):70-5.

145. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, Reddy S, Shih D, Shi W, Watson AD, Van Lenten BJ, Vora D, Fogelman AM. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**(4):481-8.
146. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;**95**(8):764-72.
147. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;**15**(11):1987-94.
148. Mackness MI, Abbott C, Arrol S, Durrington PN. The role of high-density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993;**294** ( Pt 3):829-34.
149. Gordon D, Reidy MA, Benditt EP, Schwartz SM. Cell proliferation in human coronary arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;**87**(12):4600-4.
150. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**(9):1370-80.
151. Fuster V, Ross R, Topol EJ. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
152. Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, Mach F, Libby P. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;**97**(13):7458-63.
153. Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S, Kotliansky VE, Burkly LC, Daemen MJ. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;**97**(13):7464-9.
154. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;**340**(6):448-54.
155. Kinane D, Bouchard P. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;**35**(8 Suppl):333-7.
156. Sanz M, Chapple IL. First European Consensus Workshop in Periodontal Education--objectives and overall recommendation. *Eur J Dent Educ* 2010;**14** Suppl 1:1.
157. Smith U. Introduction: Symposium on diabetes, inflammation and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2007;**262**(2):142-4.
158. Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;**295**(5):E1009-17.
159. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;**92**(3):347-55.
160. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;**28** Suppl 4:S58-65.
161. Houben AJ, Eringa EC, Jonk AM, Serne EH, Smulders YM, Stehouwer CD. Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2012;**6**(1):80-90.
162. Sironi M, Breviario F, Proserpio P, Biondi A, Vecchi A, Van Damme J, Dejana E, Mantovani A. IL-1 stimulates IL-6 production in endothelial cells. *J Immunol* 1989;**142**(2):549-53.
163. Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest* 1990;**85**(3):731-8.
164. Loppnow H, Libby P. Comparative analysis of cytokine induction in human vascular endothelial and smooth muscle cells. *Lymphokine Res* 1989;**8**(3):293-9.
165. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**(7):1623-9.
166. Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**(8):1257-66.
167. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999;**100**(11):1148-50.
168. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;**93**(7):1354-63.
169. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;**53**(4):363-73.
170. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997;**336**(18):1312-4.

171. Fuster V, Insull W. *Assessing and modifying the vulnerable atherosclerotic plaque*. Armonk, NY: Futura Pub. Co.; 2002.
172. Roberts WC. Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction. *Circulation* 1972;**45**(1):215-30.
173. Baroldi G. Coronary stenosis: ischemic or non-ischemic factor? *Am Heart J* 1978;**96**(2):139-43.
174. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;**303**(16):897-902.
175. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;**83**(3):361-6.
176. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001;**104**(4):503-16.
177. Libby P. Lesion versus lumen. *Nat Med* 1995;**1**(1):17-8.
178. Libby P. Act local, act global: inflammation and the multiplicity of "vulnerable" coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**(10):1600-2.
179. Leuschner F, Nahrendorf M. Molecular imaging of coronary atherosclerosis and myocardial infarction: considerations for the bench and perspectives for the clinic. *Circ Res* 2011;**108**(5):593-606.
180. Zernecke A, Weber C. Chemokines in the vascular inflammatory response of atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):192-201.
181. Tardif JC. Coronary artery disease in 2010. *Eur Heart J* 2010;**12**(Supplement C):C2-C10.
182. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;**90**(1):583-612.
183. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;**85**(3):221-8.
184. Brasier AR. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):211-8.
185. Ross R. Atherosclerosis: the role of endothelial injury, smooth muscle proliferation and platelet factors. *Triangle* 1976;**15**(2-3):45-51.
186. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;**92**(5):1355-74.
187. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;**91**(11):2844-50.
188. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;**111**(25):3481-8.
189. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006;**69**(3):625-35.
190. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;**94**(6):2493-503.
191. Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-1beta selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol* 1996;**157**(9):4159-65.
192. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, Simon-Morrissey E, Unemori EN, Lark MW, Amento E, Libby P. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res* 1994;**75**(1):181-9.
193. Arroyo AG, Iruela-Arispe ML. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):226-35.
194. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;**2**(8669):941-4.
195. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;**94**(8):2013-20.
196. Guazzi MD, Bussotti M, Grancini L, De Cesare N, Guazzi M, Pera IL, Loaldi A. Evidence of multifocal activity of coronary disease in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;**96**(4):1145-51.
197. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;**343**(13):915-22.
198. Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ, Thoma MA, Beldekos DJ, Olympios CD, Festeridou CA, Argyrakis SK, Foussas SG. C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis* 2002;**164**(2):355-9.

199. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;**89**(1):36-44.
200. van der Wal AC, Becker AE, Koch KT, Piek JJ, Teeling P, van der Loos CM, David GK. Clinically stable angina pectoris is not necessarily associated with histologically stable atherosclerotic plaques. *Heart* 1996;**76**(4):312-6.
201. Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, Farb A, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 2000;**101**(11):1243-8.
202. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;**103**(22):2705-10.
203. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;**3**(3):187-98.
204. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;**310**(18):1137-40.
205. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Pucci A, Bramerio M, Ardissino D, Angoli L, de Servi S, Bramucci E, Mussini A, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991;**68**(7):36B-50B.
206. Spagnoli LG, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, Crea F. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**(9):1579-88.
207. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;**331**(7):417-24.
208. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;**82**(3):265-8.
209. Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Bosch J, Andre-Fouet X. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;**110**(18):2875-80.
210. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;**28**(9):2289-304.
211. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;**24**(4):683-9.
212. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005;**149**(1):33-45.
213. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;**110**(2):227-39.
214. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;**16**(4):639-51.
215. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**(5):911-9; quiz 920.
216. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;**33**(Pt 5):1078-81.
217. Rocha VZ, Libby P. The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid* 2008;**18**(2):175-83.
218. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, Libby P. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res* 2008;**103**(5):467-76.
219. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004;**30**(1):13-9.
220. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;**96**(9):939-49.
221. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH, Ong LH, Tam S, Tan KC, Janus ED, Lam TH, Lam KS. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007;**49**(6):1455-61.



222. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;**291**(14):1730-7.
223. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;**350**(23):2362-74.
224. Izzo JL, Sica DA, Black HR, Council for High Blood Pressure Research (American Heart Association). Hypertension primer : [the essentials of high blood pressure : basic science, population science, and clinical management]. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
225. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;**444**(7121):875-80.
226. Maier W, Altwegg LA, Corti R, Gay S, Hersberger M, Maly FE, Sutsch G, Roffi M, Neidhart M, Eberli FR, Tanner FC, Gobbi S, von Eckardstein A, Luscher TF. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein. *Circulation* 2005;**111**(11):1355-61.
227. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;**117**(5):605-13.
228. Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. *Nat Med* 2006;**12**(1):43-4.
229. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Pippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003;**108**(4):457-63.
230. Assmus B, Urbich C, Aicher A, Hofmann WK, Haendeler J, Rossig L, Spyridopoulos I, Zeiher AM, Dimmeler S. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* 2003;**92**(9):1049-55.
231. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, Zeiher AM, Dimmeler S. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003;**9**(11):1370-6.
232. Hendrix MG, Daemen M, Bruggeman CA. Cytomegalovirus nucleic acid distribution within the human vascular tree. *Am J Pathol* 1991;**138**(3):563-7.
233. Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993;**87**(4):1130-4.
234. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998;**98**(4):300-7.
235. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;**93**(2):198-200.
236. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;**349**(25):2407-15.
237. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;**349**(25):2399-406.
238. Ferreira GA, Teixeira AL, Sato EI. Atorvastatin therapy reduces interferon-regulated chemokine CXCL9 plasma levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010.
239. Waubant E, Pelletier D. Atorvastatin reduces the risk of new brain MRI lesions in patients with clinical isolated syndrome (CIS) compared to placebo. In. American Academy of Neurology Annual Meeting 2010.
240. Crea F, Andreotti F. The unstable plaque: a broken balance. *Eur Heart J* 2009;**30**(15):1821-3.
241. Monteiro de Oliveira GH, Farmer JA. Novos Fatores de Risco Cardiovascular. *Rev SOCERJ* 2003;**16**(3 - JUL/AGO/SET 2003 ):183-193.
242. Heller RF, Chinn S, Pedoe HD, Rose G. How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;**288**(6428):1409-11.
243. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Iranmanesh A, Wilt TJ, Mann D, Mayo-Smith M, Faas FH, Elam MB, Rutan GH, et al. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1995;**75**(17):1196-201.

244. Ridker PM. Fibrinolytic and inflammatory markers for arterial occlusion: the evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis. *Thromb Haemost* 1997;**78**(1):53-9.
245. Chaturvedi N, McKeigue PM, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance to coronary risk in Afro-Caribbeans compared with Europeans. *Diabetologia* 1994;**37**(8):765-72.
246. Yao C, Wu Z, Wu Y. The changing pattern of cardiovascular diseases in China. *World Health Stat Q* 1993;**46**(2):113-8.
247. Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2006;**27**(1):15-20.
248. Tawakol A, Forgiione MA, Stuehlinger M, Alpert NM, Cooke JP, Loscalzo J, Fischman AJ, Creager MA, Gewirtz H. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**(6):1051-58.
249. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC, Haber E, Chang TH, Schlegel R, Lee ME. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996;**97**(1):146-53.
250. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986;**77**(6):1909-16.
251. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993;**91**(6):2873-9.
252. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran LJ, Jr., Kohl B, Rao V, Kisiel W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001;**107**(6):675-83.
253. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;**337**(4):230-6.
254. Scanu AM. Lipoprotein(a). A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 1992;**267**(24):3326-9.
255. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Wamala SP, Eriksson M, Belkic K, Kirkeeide R, Svane B, Ryden L. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 1997;**95**(2):329-34.
256. Zwi L, Caspi O, Arbel G, Huber I, Gepstein A, Park IH, Gepstein L. Cardiomyocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells. *Circulation* 2009;**120**(15):1513-23.
257. Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med* 1996;**47**:423-42.
258. Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene. *Metabolism* 1992;**41**(11):1215-24.
259. Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol* 2003;**14**(4):361-6.
260. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;**118**(12):956-63.
261. Barasch E, Benderly M, Graff E, Behar S, Reicher-Reiss H, Caspi A, Pelled B, Reisin L, Roguin N, Goldbourt U. Plasma fibrinogen levels and their correlates in 6457 coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**(6):757-65.
262. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, de Simone G, Best L, Lewis MR, Robbins DC, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Relation of fibrinogen to cardiovascular events is independent of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2003;**145**(3):467-74.
263. Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1 and the calculus of mortality after myocardial infarction. *Circulation* 2003;**108**(4):376-7.
264. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**(7329):71-86.
265. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;**88**(3):230-5.
266. Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, Sanchez E, Broekman MJ, Marcus AJ. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998;**97**(4):350-5.
267. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;**284**(7):835-42.

268. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**(9493):1267-78.
269. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;**286**(1):64-70.
270. Massaro M, Zampolli A, Scoditti E, Carluccio MA, Storelli C, Distanto A, De Caterina R. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):311-20.
271. Fernandez-Borja M, van Buul JD, Hordijk PL. The regulation of leucocyte transendothelial migration by endothelial signalling events. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):202-10.
272. Yoshida M, Westlin WF, Wang N, Ingber DE, Rosenzweig A, Resnick N, Gimbrone MA, Jr. Leukocyte adhesion to vascular endothelium induces E-selectin linkage to the actin cytoskeleton. *J Cell Biol* 1996;**133**(2):445-55.
273. Kaplanski G, Farnarier C, Benoliel AM, Foa C, Kaplanski S, Bongrand P. A novel role for E- and P-selectins: shape control of endothelial cell monolayers. *J Cell Sci* 1994;**107** ( Pt 9):2449-57.
274. Barreiro O, Yanez-Mo M, Serrador JM, Montoya MC, Vicente-Manzanares M, Tejedor R, Furthmayr H, Sanchez-Madrid F. Dynamic interaction of VCAM-1 and ICAM-1 with moesin and ezrin in a novel endothelial docking structure for adherent leukocytes. *J Cell Biol* 2002;**157**(7):1233-45.
275. Sakai A, Kume N, Nishi E, Tanoue K, Miyasaka M, Kita T. P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are focally expressed in aortas of hypercholesterolemic rabbits before intimal accumulation of macrophages and T lymphocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**(2):310-6.
276. Ramos CL, Huo Y, Jung U, Ghosh S, Manka DR, Sarembock IJ, Ley K. Direct demonstration of P-selectin- and VCAM-1-dependent mononuclear cell rolling in early atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res* 1999;**84**(11):1237-44.
277. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;**103**(4):491-5.
278. Ridker PM. Intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and the risks of developing atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 1998;**19**(8):1119-21.
279. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, Lennon L, Thomson A, Haskard D. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;**358**(9286):971-6.
280. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;**93**(4):704-11.
281. Entman ML, Smith CW. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 1994;**28**(9):1301-11.
282. Fazio S, Linton MF. The inflamed plaque: cytokine production and cellular cholesterol balance in the vessel wall. *Am J Cardiol* 2001;**88**(2A):12E-15E.
283. Lee WH, Kim SH, Lee Y, Lee BB, Kwon B, Song H, Kwon BS, Park JE. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**(12):2004-10.
284. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;**101**(18):2149-53.
285. Cefalu WT, Cannon CP. *Atlas of Cardiometabolic Risk*; 2007.
286. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;**347**(20):1557-65.
287. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;**288**(8):980-7.
288. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;**99**(16):2079-84.
289. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;**77**(5):863-8.



290. Benjamin IJ. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease. *J Investig Med* 2001;**49**(5):381-97.
291. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, Meyer J, Cambien F, Tiret L. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003;**107**(12):1579-85.
292. Ravn HB, Falk E. Histopathology of plaque rupture. *Cardiol Clin* 1999;**17**(2):263-70, vii.
293. Ardans JA, Blum A, Mangan PR, Wientroub S, Cannon RO, 3rd, Wahl LM. Raloxifene-mediated increase in matrix metalloproteinase-1 production by activated monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**(8):1265-8.
294. Agewall S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2006;**27**(2):121-2.
295. Deguchi JO, Aikawa E, Libby P, Vachon JR, Inada M, Krane SM, Whittaker P, Aikawa M. Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. *Circulation* 2005;**112**(17):2708-15.
296. Fukumoto Y, Deguchi JO, Libby P, Rabkin-Aikawa E, Sakata Y, Chin MT, Hill CC, Lawler PR, Varo N, Schoen FJ, Krane SM, Aikawa M. Genetically determined resistance to collagenase action augments interstitial collagen accumulation in atherosclerotic plaques. *Circulation* 2004;**110**(14):1953-9.
297. Lubos E, Schnabel R, Rupprecht HJ, Bickel C, Messow CM, Prigge S, Cambien F, Tiret L, Munzel T, Blankenberg S. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006;**27**(2):150-6.
298. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, Morrow DA, Rifai N, Kirtane AJ, McCabe CH, Skene AM, Gibson CM, Ridker PM, Braunwald E. Relationship between uncontrolled risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**(8):1417-24.
299. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000;**343**(16):1139-47.
300. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, Neumann FJ. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;**105**(12):1412-5.
301. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996;**144**(6):537-47.
302. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;**336**(14):973-9.
303. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**(6):1121-7.
304. Pannen BH, Robotham JL. The acute-phase response. *New Horiz* 1995;**3**(2):183-97.
305. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002;**13**(5):561-8.
306. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001;**153**(3):242-50.
307. Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 2003;**51**(8):1125-30.
308. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;**105**(15):1785-90.
309. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**(8):1986-91.
310. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;**312**(7038):1061-5.

311. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;**17**(10):2167-76.
312. Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA, Wians FH, Jr., Grundy SM, McGuire DK. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;**113**(1):38-43.
313. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005;**112**(7):976-83.
314. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;**349**(9050):462-6.
315. Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Pearce WH, Greenland P, Green D, Tan J, Garside DB, Guralnik J, Ridker PM, Rifai N, McDermott MM. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2008;**148**(2):85-93.
316. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;**103**(13):1813-8.
317. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr., Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;**107**(3):499-511.
318. Koenig W. Global cardiovascular risk assessment: improving strategies in patients at intermediate risk. *Int J Clin Pract Suppl* 2003(137):34-43.
319. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;**109**(11):1349-53.
320. Kwiterovich P. *The Johns Hopkins textbook of dyslipidemia*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
321. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;**102**(18):2165-8.
322. Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I. Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2004;**36**(3):405-10.
323. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;**106**(12):1439-41.
324. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;**106**(8):913-9.
325. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* 2004;**95**(9):877-83.
326. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, Szmítko PE, Zucco L, Wang CH, Badiwala MV, Mickle DA, Weisel RD, Fedak PW, Stewart DJ, Kutryk MJ. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;**109**(17):2058-67.
327. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;**82**(2):513-20.
328. Cirillo P, Golino P, Calabro P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, Cimmino G, Pacileo M, De Palma R, Forte L, Gargiulo A, Corigliano FG, Angri V, Spagnuolo R, Nitsch L, Chiariello M. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res* 2005;**68**(1):47-55.
329. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;**25**(10):2216-21.
330. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992;**37**:313-36.
331. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;**158**(3):1039-51.

332. Abe N, Osanai T, Fujiwara T, Kameda K, Matsunaga T, Okumura K. C-reactive protein-induced upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer in macrophages: inhibitory effect of fluvastatin. *Life Sci* 2006;**78**(9):1021-8.
333. Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Matsui K, Mori T, Fujita H, Awano K, Kobayashi K, Azumi H, Ejiri J, Hirata K, Kawashima S, Hayashi Y, Yokozaki H, Itoh H, Yokoyama M. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;**23**(8):1398-404.
334. Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, Kitajima S, Morimoto M, Watanabe T, Asada Y, Chen YE, Fan J. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. *Am J Pathol* 2005;**167**(4):1139-48.
335. Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibasaki M, Imoto Y, Saito M, Hashimoto S, Hikichi Y, Node K. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**(2):239-45.
336. Bischoff RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010;**31**(17):2087-91.
337. Pepys MB, Hawkins PN, Kahan MC, Tennent GA, Gallimore JR, Graham D, Sabin CA, Zychlinsky A, de Diego J. Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself. *Circ Res* 2005;**97**(11):e97-103.
338. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**(9709):132-40.
339. Weber C, Schober A, Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**(11):1997-2008.
340. Chidlow JH, Jr., Sessa WC. Caveolae, caveolins, and cavin-1: complex control of cellular signalling and inflammation. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):219-25.
341. Krishnan J, Selvarajoo K, Tsuchiya M, Lee G, Choi S. Toll-like receptor signal transduction. *Exp Mol Med* 2007;**39**(4):421-38.
342. Bjorkbacka H. Multiple roles of Toll-like receptor signaling in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2006;**17**(5):527-33.
343. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, Young DW, Ishizaka ST, Rose J, Chow JC, Strauss JF, 3rd. The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001;**276**(13):10229-33.
344. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;**4**(8):444-54.
345. Wyss CA, Neidhart M, Altwegg L, Spanaus KS, Yonekawa K, Wischniewsky MB, Corti R, Kucher N, Roffi M, Eberli FR, Amann-Vesti B, Gay S, von Eckardstein A, Luscher TF, Maier W. Cellular actors, Toll-like receptors, and local cytokine profile in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;**31**(12):1457-69.
346. Croce K, Libby P. Stirring the soup of innate immunity in the acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;**31**(12):1430-2.
347. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001;**104**(19):2266-8.
348. Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, Solum NO, Forfang K, Froland SS, Gullestad L. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;**100**(6):614-20.
349. Henn V, Steinbach S, Buchner K, Presek P, Kroczeck RA. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood* 2001;**98**(4):1047-54.
350. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;**348**(12):1104-11.
351. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998;**394**(6689):200-3.
352. Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, de Muinck ED, Grewal IS, Kotliansky VE, Flavell RA. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis. *Nat Med* 1999;**5**(11):1313-6.
353. Schonbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001;**58**(1):4-43.
354. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, Kroczeck RA. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;**391**(6667):591-4.



355. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997;**96**(2):396-9.
356. Urbich C, Mallat Z, Tedgui A, Clauss M, Zeiher AM, Dimmeler S. Upregulation of TRAF-3 by shear stress blocks CD40-mediated endothelial activation. *J Clin Invest* 2001;**108**(10):1451-8.
357. Andre P, Prasad KS, Denis CV, He M, Papalia JM, Hynes RO, Phillips DR, Wagner DD. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism. *Nat Med* 2002;**8**(3):247-52.
358. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;**102**(1):118-22.
359. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**(4):979-86.
360. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;**354**(9192):1757-62.
361. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**(3):959-69.
362. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006;**92**(7):987-93.
363. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;**140**(6):917-27.
364. Bronze LA, J.; Relvas, M.J.; Andrade, M.L.; Arroja, I.; Mendes M.; Seabra M.; Morais, G.; Aleixo, A. Inflammatory markers and cardiac troponin-I in Acute Myocardial Infarction. In: *Proceedings of the 9th International Congress on Coronary Artery Disease. Venice (Italy), 2011, p. 225-229. Medimond International Proceedings.*
365. Bronze Carvalho L, Andrade ML, Arroja I, Lebre MF, Tavares MA, Azevedo J, Aniceto-Silva J, Aleixo A, Morais MG. Biomarcadores Precoces na Fase Aguda das Síndromes Coronárias Agudas. *Rev Port Cardiol* 2009;**28**(Suplemento I):I-31.
366. Bronze L, Azevedo J, Cândido A, Cordeiro R, Anão A, Azevedo V, Aleixo A, Silva-Nunes J. Relação entre a proteína C- Reactiva e os factores de risco para doença coronária , em doentes admitidos em Unidade Coronária. . Livro de Resumos do III Congresso Ibero-Latino Americano de Aterosclerose e IX Congresso Português de Aterosclerose 2001:6.
367. Cândido A, Bronze L, Félix A, Brites B, Borrego R, Galvão J, Fartouce S, Oliveira Anão A, Ferreira C, Santos J, Azevedo J, Silva-Nunes J, Aleixo A. Influência dos factores de risco cardiovascular nos valores de proteína C-Reactiva. *Rev Port Cardiol* 2002;**21**(Suplemento I):I-94.
368. Bronze L, Monge J, Oliveira Anão A, Galvão J, Ferreira C, Azevedo J, Aleixo A. Classical risk factors for ischemic heart disease and C-Reactive Protein in Acute Coronary Syndromes. *Atherosclerosis: risk factors, diagnosis and treatment. Proceedings of the 73rd EAS Congress* 2002:15-19.
369. Bronze L, Cândido A, Monge J, Galvão J, Anão A, Ferreira C, Azevedo J, Aleixo A. Do all classical cardiovascular risk factors have the same impact in C-reactive protein plasma concentration in acute coronary syndromes? *Eur Heart J* 2002;**4**(Abstract Supplement):171.
370. Ferreira C, Bronze L, Azevedo V, Teixeira AS, Cordeiro R, Escudeiro L, Oliveira Anão A, Azevedo J, Silva-Nunes J, Aleixo A. Qual a relação da proteína C-Reactiva ultrasensível com a forma de apresentação dos síndromes coronários agudos? *Rev Port Cardiol* 2002;**21**(Suplemento I):87.
371. Monge J, Bronze L, Oliveira Anão A, Vieira M, Fartouce S, Cândido A, Ferreira C, Santos J, Sousa D, Azevedo J, Silva-Nunes J, Aleixo A. Relação dos marcadores bioquímicos de necrose e proteína C-Reactiva na terapêutica da isquémia aguda coronária. *Rev Port Cardiol* 2002;**21**(Suplemento I):88.
372. Azevedo J, Cortez J, Bronze L, Cordeiro R, Mavilde V, Azevedo V, Galvão J, Cândido A, Arroja I, Silva-Nunes J, Aleixo A. Ecocardiografia de contraste e intensidade da resposta inflamatória na fase aguda do enfarte agudo do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 2002;**21**(Suplemento I):I-16.
373. Monge J, Cortez J, Custódio H, Bronze L, Vieira M, Azevedo J, Aleixo A. Contrast echocardiography and its relationship with the intensity of the inflammatory response in the acute phase of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;**4**(Abst. Suppl.):715.

374. Oliveira Anão A, Cortez J, Azevedo V, Bronze L, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A, Morais MG. Evaluation of the phasic variation of monocyte membrane markers during acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002;4(Abst. Suppl.):174.
375. Monge J, Cortez J, Galvão J, Escudeiro L, Cordeiro R, Mavilde V, Oliveira Anão A, Bronze Carvalho L, Azevedo J, Arroja I, Aleixo A, Morais MG. Valor prognóstico de marcadores celulares monocitários após enfarte agudo do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 2003;22(Suplemento III):139.
376. Monge J, Cortez J, Bronze L, Oliveira Anão A, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Prognostic Value of monocyte cell markers early after acute myocardial infarction. *American Collage of Cardiology Abstract Book 2003*(52 nd Annual Scientific Sessions):Abstract 268440.
377. Galvão J, Bronze Carvalho L, Monge J, Oliveira Anão A, Escudeiro L, Fernandes J, Azevedo J, Aleixo A. Influência da angioplastia nos níveis séricos de troponina I, em doentes com enfarte agudo do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 2003;22(Suplemento III):58.
378. Bronze L, Galvão J, Anão A, Monge J, Cordeiro R, Azevedo J, Aleixo A. How does percutaneous coronary angioplasty influence serial troponin I levels, in acute myocardial infarction? *The Journal of Coronary Artery Disease* 2003;5(1):111.
379. Galvão J, Bronze Carvalho L, Oliveira Anão A, Azevedo J, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Será que existe um perfil bioquímico distinto entre o enfarte com e sem supradesnivelamento ST. *Rev Port Cardiol* 2004;23(Suplemento I):163.
380. Monge J, Bronze Carvalho L, Cordeiro R, Galvão J, Oliveira Anão A, Arroja I, Baptista MV, Palma I, Azevedo J, Aleixo A. Doença vascular carotídea. Avaliação não invasiva em unidade coronária. *Rev Port Cardiol* 2004;23(Suplemento I):55.
381. Bronze L, Galvão J, Anão A, Monge J, Cordeiro R, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Cardiac troponin I sequential behaviour in acute coronary syndromes with ECG ST elevation versus non ST elevation. *Acute Cardiac Care Abstract Book 2004*;1:75.
382. Bronze Carvalho L, Galvão J, Oliveira Anão A, Monge J, Cordeiro R, Arroja I, Custódio H, Azevedo J, Aleixo A. Enfarte do miocárdio em doentes com coronárias sem lesões angiográficas significativas: um paradoxo revisitado à luz dos novos critérios diagnósticos. *Rev Port Cardiol* 2005;24(Suplemento I):115.
383. Galvão J, Bronze L, Monge J, Anão A, Cordeiro R, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Myocardial Infarction with angiographically nonsignificant coronary lesions: a paradox revisited. *Proceedings of 6th International congress on coronary artery disease: from prevention to intervention 2005*:5.
384. Monge J, Bronze Carvalho L, Arroja I, Oliveira Anão A, Galvão J, Custódio H, Azevedo J, Aleixo A. Utilização de pro-BNP na estratificação clínica de doentes com síndrome coronária aguda. *Rev Port Cardiol* 2005;24(Suplemento I):170.
385. Monge J, Bronze L, Galvão J, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. ProBNP in the stratification of acute coronary syndromes: a tool to consider. *Proceedings of 6th International congress on coronary artery disease: from prevention to intervention 2005*:62.
386. Monge J, Bronze Carvalho L, Arroja I, Galvão J, Abecasis J, Azevedo J, Custódio H, Aleixo A. Nt-proBNP em doentes com síndrome coronária aguda e a sua relação com a clínica, gravidade angiográfica e função ventricular esquerda. *Rev Port Cardiol* 2006;25(Suplemento I):165.
387. Monge J, Bronze Carvalho L, Galvão J, Abecasis J, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Prohormone Nt-proBNP behaviour in a population of acute coronary syndrome patents: relationship with clinical and laboratory variables. *Acute Card Care* 2006;8(Suppl 2):53.
388. Bronze Carvalho L, Abecasis J, Galvão J, Monge J, Oliveira Anão A, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A. Cardiac Troponin I and C-Reactive protein in acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2006;8(Supplement 2):58.
389. Galvão J, Bronze Carvalho L, Monge J, Arroja I, Azevedo J, Oliveira Anão A, Cordeiro R, Aleixo A. Relação entre marcadores isquémicos e inflamatórios em doentes com síndrome coronária aguda, com e sem lesões angiográficas detectadas. *Rev Port Cardiol* 2006;25(Suplemento I):16.
390. Bronze L, Galvão J, Monge J, Abecasis J, Leal S, Arroja I, Azevedo J, Aleixo A, Aniceto-Silva J. Left ventricular systolic function and Nt-proBNP in acute myocardial infarction. *Proceedings of 7th International congress on coronary artery disease 2007*:12.
391. Azevedo J, Cortez J, Bronze Carvalho L, Abecasis J, Galvão J, Cordeiro R, Arroja I, Aleixo A, Morais MG, Aniceto-Silva J. Valor prognóstico da ecocardiografia de contraste miocárdio no enfarte sem elevação do segmento ST e a sua relação com a resposta inflamatória. *Rev Port Cardiol* 2007;26(Suplemento 2):I-59.



392. Bronze Carvalho L, Andrade ML, Arroja I, Lebre MF, Tavares MA, Relvas MJ, Aniceto-Silva J, Azevedo J, Aleixo A. The very early inflammatory markers in acute coronary syndromes - a real life setting. *Acute Cardiac Care* 2008;**10**(Supplement 3).
393. Bronze Carvalho L, Andrade ML, Arroja I, Lebre MF, Tavares MA, Relvas MJ, Azevedo J, Aniceto-Silva J, Aleixo A, Morais MG. Marcadores inflamatórios precoces nas síndromas coronárias agudas: caracterização. *Rev Port Cardiol* 2008;**27**(Suplemento I).
394. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000;**343**(16):1179-82.
395. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982;**47**(3):239-43.
396. Maseri A, Biasucci LM, Liuzzo G. Determinants of the acute phase response in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;**17**(9):1301-2.
397. Maseri A, Biasucci LM, Liuzzo G. Inflammation in ischaemic heart disease. *BMJ* 1996;**312**(7038):1049-50.
398. Ballantyne FC, Melville DA, McKenna JP, Morrison BA, Ballantyne D. Response of plasma lipoproteins and acute phase proteins to myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1979;**99**(1):85-92.
399. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;**5**(3):207-15.
400. Morris PJ, Malt RA. *Oxford textbook of surgery*. New York: Oxford University Press; 1994.
401. Braunwald E, Bonow RO. *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
402. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;**45**(7):1169-96.
403. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1989;**30**(1):39-49.
404. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 2010;**51**(4):682-4.
405. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995;**96**(6):2758-67.
406. Pruzanski W, Stefanski E, de Beer FC, de Beer MC, Ravandi A, Kuksis A. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. *J Lipid Res* 2000;**41**(7):1035-47.
407. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989;**78**(2-3):145-50.
408. Mooser V, Berger MM, Tappy L, Cayeux C, Marcovina SM, Darioli R, Nicod P, Chiolerio R. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**(4):1137-42.
409. Andreassen AK, Berg K, Torsvik H. Changes in Lp(a) lipoprotein and other plasma proteins during acute myocardial infarction. *Clin Genet* 1994;**46**(6):410-6.
410. Apple FS, Murakami MM. Serum 99th percentile reference cutoffs for seven cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2004;**50**(8):1477-9.
411. Apple FS. Analytical issues for cardiac troponin. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;**47**(3):189-95.
412. Griffin BP, Topol EJ. *Manual of cardiovascular medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
413. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**(5):964-76.
414. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäppton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menéndez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;**28**(19):2375-414.
415. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the

- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;**29**(19):2388-442.
416. McMurray JJ. Heart failure in 2011: Heart failure therapy--technology to the fore. *Nat Rev Cardiol* 2012;**9**(2):73-4.
417. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;**362**(3):228-38.
418. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;**28**(13):1598-660.
419. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;**31**(18):2197-204.
420. Marôco J. Análise estatística com o SPSS statistics, 5ª edição. In. Lisboa (Pero Pinheiro); 2011.
421. Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2003;**108**(12):e81-5.
422. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem* 2003;**49**(4):666-9.
423. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, Wiviott SD, Rifai N, McCabe CH, Braunwald E. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;**53**(10):1800-7.
424. Kaski JC, Cruz-Fernandez JM, Fernandez-Berges D, Garcia-Moll X, Martin Jadraque L, Mostaza J, Lopez Garcia-Aranda V, Gonzalez Juanatey JR, Castro Beiras A, Martin Luengo C, Alonso Garcia A, Lopez-Bescos L, Marcos Gomez G. [Inflammation markers and risk stratification in patients with acute coronary syndromes: design of the SIESTA Study (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes)]. *Rev Esp Cardiol* 2003;**56**(4):389-95.
425. Heras M. [The SIESTA study. One more step in the knowledge of acute coronary syndromes]. *Rev Esp Cardiol* 2003;**56**(4):335-7.
426. Kaski JC, Fernandez-Berges DJ, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Garcia-Moll X, Mostaza JM, Cebada RT, Juanatey JR, Martinez GG, Marrugat J. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome-Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis* 2010;**212**(2):636-43.
427. Anand SS. C-reactive protein is a bystander of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010;**31**:4.
428. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushima T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2001;**141**(2):211-7.
429. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;**31**(7):1460-5.
430. Lu ZY, Brailly H, Wijdenes J, Bataille R, Rossi JF, Klein B. Measurement of whole body interleukin-6 (IL-6) production: prediction of the efficacy of anti-IL-6 treatments. *Blood* 1995;**86**(8):3123-31.
431. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;**106**(5):506-12.
432. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tiret L, Cambien F, Gerstein H, Munzel T, Yusuf S. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006;**114**(3):201-8.
433. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**(20):13043-8.
434. Feingold KR, Marshall M, Gulli R, Moser AH, Grunfeld C. Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arterioscler Thromb* 1994;**14**(11):1866-72.

435. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;**99**(7):855-60.
436. Gutierrez FR, Lalu MM, Mariano FS, Milanezi CM, Cena J, Gerlach RF, Santos JE, Torres-Duenas D, Cunha FQ, Schulz R, Silva JS. Increased activities of cardiac matrix metalloproteinases matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 are associated with mortality during the acute phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *J Infect Dis* 2008;**197**(10):1468-76.
437. Chua PK, Melish ME, Yu Q, Yanagihara R, Yamamoto KS, Nerurkar VR. Elevated levels of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 during the acute phase of Kawasaki disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;**10**(2):308-14.
438. Orn S, Manhenke C, Squire IB, Ng L, Anand I, Dickstein K. Plasma MMP-2, MMP-9 and N-BNP in long-term survivors following complicated myocardial infarction: relation to cardiac magnetic resonance imaging measures of left ventricular structure and function. *J Card Fail* 2007;**13**(10):843-9.
439. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Angles A, Abilleira S, Arenillas J, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001;**32**(12):2762-7.
440. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C, Angles A, Abilleira S, Arenillas J, Gonzalez MA, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke* 2001;**32**(8):1759-66.
441. Meijer C, Huysen V, Smeenk RT, Swaak AJ. Profiles of cytokines (TNF alpha and IL-6) and acute phase proteins (CRP and alpha 1AG) related to the disease course in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;**2**(6):359-65.
442. Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, Breedveld FC, Smolen JS, Eberl G, deWoody K, Feldmann M, Maini RN. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999;**163**(3):1521-8.
443. Kaski JC, Fernandez-Berges DJ, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Garcia-Moll X, Mostaza JM, Cebada RT, Juanatey JR, Martinez GG, Marrugat J. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome-Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis* 2010.
444. da Silva PM. [Intensive cholesterol drug lowering: how to be sure about their safety]. *Rev Port Cardiol* 2010;**29**(9):1405-18.
445. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;**352**(1):20-8.
446. Ridker PM, Koenig W, Kastelein JJ. C-reactive protein in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011;**377**(9781):1918; author reply 1918-9.
447. Jonathan E, Derrick B, Emma L, Sarah P, John D, Jane A, Rory C. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011;**377**(9764):469-76.
448. Ahsan CH, Shah A, Ezekowitz M. Acute statin treatment in reducing risk after acute coronary syndrome: the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) Trial. *Curr Opin Cardiol* 2001;**16**(6):390-3.
449. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Luo D, Jamieson MJ. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am J Cardiol* 2007;**99**(5):632-5.
450. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**(13):1711-8.
451. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Szarek M, Waters DD, Libby P, Ganz P. Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**(1):142-7.
452. Colivicchi F, Tubaro M, Mocini D, Genovesi Ebert A, Strano S, Melina G, Uguccioni M, Santini M. Full-dose atorvastatin versus conventional medical therapy after non-ST-elevation acute myocardial infarction in patients with advanced non-revascularisable coronary artery disease. *Curr Med Res Opin* 2010;**26**(6):1277-84.
453. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;**108**(19):2292-7.
454. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;**100**(3):230-5.



455. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;**297**(18):2018-24.
456. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, Garcia Rodriguez LA, Verheugt F, Vermynen J, Wallentin L. [Expert consensus document on the use of antiplatelet agents]. *Rev Esp Cardiol* 2004;**57**(10):963-80.
457. Campbell CL, Steinhubl SR. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *J Thromb Haemost* 2005;**3**(4):665-9.
458. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Riendeau D, Marnett LJ, Morrow JD, Fazio S, Linton MF. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2002;**105**(15):1816-23.
459. Pitt B, Pepine C, Willerson JT. Cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular events. *Circulation* 2002;**106**(2):167-9.
460. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;**23**(1):15-39.
461. Cartier A, Cote M, Lemieux I, Perusse L, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Sex differences in inflammatory markers: what is the contribution of visceral adiposity? *Am J Clin Nutr* 2009;**89**(5):1307-14.
462. Yusuf S, Sleight P, Held P, McMahon S. Routine medical management of acute myocardial infarction. Lessons from overviews of recent randomized controlled trials. *Circulation* 1990;**82**(3 Suppl):III17-34.
463. Cairns JA, Collins R, Fuster V, Passamani ER. Coronary thrombolysis. *Chest* 1989;**95**(2 Suppl):73S-87S.
464. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;**2**(8498):57-66.
465. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;**2**(8607):349-60.
466. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;**1**(8478):397-402.
467. Sheikine YA, Hansson GK. Chemokines as potential therapeutic targets in atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 2006;**7**(1):13-27.
468. Ridker PM. The time for cardiovascular inflammation reduction trials has arrived: how low to go for hsCRP? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**(7):1222-4.
469. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;**6**(7):508-19.
470. Barreiro O, Martin P, Gonzalez-Amaro R, Sanchez-Madrid F. Molecular cues guiding inflammatory responses. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):174-82.
471. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001;**89**(12):1092-103.
472. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**(11):1712-9.
473. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;**103**(7):926-33.
474. Vogel RA. Eating, vascular biology, and atherosclerosis: a lot to chew on. *Eur Heart J* 2006;**27**(1):13-4.
475. Wong CH, Heit B, Kubas P. Molecular regulators of leucocyte chemotaxis during inflammation. *Cardiovasc Res* 2010;**86**(2):183-91.
476. Friedl P, Weigelin B. Interstitial leukocyte migration and immune function. *Nat Immunol* 2008;**9**(9):960-9.
477. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;**352**(11):1092-102.
478. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**(9):1071-80.

479. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;**350**(15):1495-504.
480. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;**217**(1):3-46.
481. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;**357**(5):443-53.
482. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;**447**(7145):661-78.
483. Sernerer GG, Abbate R, Gori AM, Attanasio M, Martini F, Giusti B, Dabizzi P, Poggesi L, Modesti PA, Trotta F, et al. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation* 1992;**86**(3):790-7.
484. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;**107**(10):1255-62.

## ÍNDICE de FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Epidemiologia da doença aterosclerótica cardiovascular .....	15
<b>Figura 2:</b> Mortalidade ajustada ao risco cardiovascular .....	17
<b>Figura 3:</b> O espectro da doença coronária. Nomenclatura clássica e nomenclatura atual: relação com a anatomia da placa e implicações terapêuticas.....	18
<b>Figura 4:</b> A figura explícita o principal fluxo diagnóstico na prática clínica atual .....	18
<b>Figura 5:</b> Biomarcadores em uso no diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio .....	19
<b>Figura 6:</b> A “resposta à lesão” como fator iniciador da aterosclerose.....	20
<b>Figura 7:</b> Disfunção endotelial: a sua importância no controle do tônus vascular .....	21
<b>Figura 8:</b> Tensão de cisalhamento ( <i>shear stress</i> ), importante na localização da placa aterosclerótica .....	22
<b>Figura 9:</b> Regulação da migração leucocitária precoce.....	24
<b>Figura 10:</b> Linhas celulares (a=monócitos/b=linfócitos) nas fases primárias da aterosclerose.....	25
<b>Figura 11:</b> Mecanismos protetores do <b>HDLc</b> na íntima arterial.....	28
<b>Figura 12:</b> A via pró-inflamatória na aterogênese .....	29
<b>Figura 13:</b> Moléculas importantes na resposta endotelial à lesão vascular, com o contributo plaquetário, muscular liso e endotelial.....	30
<b>Figura 14:</b> Trombo oclusivo após rotura de placa .....	31
<b>Figura 15:</b> Anatomia da placa aterosclerótica .....	34
<b>Figura 16:</b> Dinâmica síntese/degradação da placa aterosclerótica. Papel das metaloproteinases.....	35
<b>Figura 17:</b> Relação entre a síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e placa instável .....	37
<b>Figura 18:</b> Mecanismos envolvidos na formação do trombo .....	41
<b>Figura 19:</b> Moléculas importantes no equilíbrio anticoagulante e pró-fibrinolítico que se deteta ao nível endotelial.....	41
<b>Figura 20:</b> A inibição da síntese do Mevalonato pelas estatinas.....	42
<b>Figura 21:</b> Representação esquemática dos múltiplos efeitos biológicos da <b>IL-6</b> .....	44
<b>Figura 22:</b> Risco de enfarte do miocárdio e <b>IL-6</b> .....	45
<b>Figura 23:</b> Biomarcadores que interessam na caracterização da placa .....	50
<b>Figura 24:</b> Padrões característicos dos marcadores plasmáticos após um estímulo inflamatório.....	51
<b>Figura 25:</b> Regressão <b>IL-6</b> vs <b>hs-CRP</b> .....	65
<b>Figura 26:</b> Regressão <b>MMP3</b> vs <b>hs-CRP</b> .....	65

<b>Figura 27:</b> Regressão <b>TNF alfa</b> versus <b>hs-CRP</b> .....	66
<b>Figura 28:</b> Regressão <b>IL-6</b> vs <b>cTnI</b> na admissão .....	66
<b>Figura 29:</b> Regressão <b>MMP3</b> vs <b>cTnI</b> na admissão .....	67
<b>Figura 30:</b> Regressão <b>TNF alfa</b> vs <b>cTnI</b> na admissão .....	67
<b>Figura 31:</b> Regressão <b>IL-6</b> vs <b>cTnI</b> 6-9 h após admissão .....	68
<b>Figura 32:-</b> Regressão <b>MMP3</b> vs <b>cTnI</b> 6-9 h após admissão .....	68
<b>Figura 33:</b> Regressão <b>TNF alfa</b> vs <b>cTnI</b> 6-9 h após admissão .....	69
<b>Figura 34:</b> Valores observados para <b>cTnI na admissão</b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla dos fatores inflamatórios .....	70
<b>Figura 35:</b> Valores observados para <b>cTnI 6-9h</b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla dos fatores inflamatórios .....	70
<b>Figura 36:</b> Representação gráfica da idade dos dois grupos.....	73
<b>Figura 37:</b> Valores observados para <b>hs-CRP</b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas ( <b>grupo controlo</b> ) .....	77
<b>Figura 38:</b> Valores observados para <b>IL-6</b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas ( <b>grupo controlo</b> ) .....	77
<b>Figura 39:</b> Valores observados para <b>MMP-3</b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas ( <b>grupo controlo</b> ) .....	78
<b>Figura 40:</b> Valores observados para <b>TNF-<math>\alpha</math></b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas ( <b>grupo controlo</b> ) .....	78
<b>Figura 41:</b> Valores observados para <b>hs-CRP</b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas ( <b>grupo EAM</b> ) .....	79
<b>Figura 42:</b> Valores observados para <b>IL-6</b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas ( <b>grupo EAM</b> ) .....	80
<b>Figura 43:</b> Valores observados para <b>MMP3</b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas ( <b>grupo EAM</b> ) .....	80
<b>Figura 44:</b> Valores observados para <b>TNF-<math>\alpha</math></b> vs valores preditos estandardizados para a regressão linear múltipla com as lipoproteínas ( <b>grupo EAM</b> ) .....	81

## ÍNDICE de QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Critérios atuais para o diagnóstico da Síndrome Metabólica.....	36
<b>Quadro 2:</b> Protocolo geral de recrutamento.....	55
<b>Quadro 3:</b> Testes laboratoriais usados no Departamento de Bioquímica da FCML e no HSFX .....	58
<b>Quadro 4:</b> Unidades das variáveis contínuas.....	61
<b>Quadro 5:</b> Caracterização do grupo <b>EAM</b> .....	63
<b>Quadro 6:</b> Estatística descritiva e testes de normalidade: marcadores inflamatórios e isquêmicos ( <b>grupo EAM</b> ).....	63
<b>Quadro 7:</b> Coeficientes (R) de correlação de <b>Pearson</b> *.....	64
<b>Quadro 8:</b> Coeficientes ( $\rho$ ) de correlação <b>Rho-Spearman</b> *.....	64
<b>Quadro 9:</b> Determinação de $R^2$ e $R^2_a$ .....	64
<b>Quadro 10:</b> Coeficientes de regressão linear múltipla <b>cTnI</b> vs o conjunto dos fatores inflamatórios.....	69
<b>Quadro 11:</b> Teste de <b>Levene</b> para o erro das variâncias dos biomarcadores inflamatórios .....	70
<b>Quadro 12:</b> Análise multivariada ( <b>MANOVA</b> ). .....	71
<b>Quadro 13:</b> Análise univariada multifatorial ( <b>ANOVA</b> ).....	72
<b>Quadro 14:</b> Estatística descritiva fator idade.....	73
<b>Quadro 15:</b> Comparação das características base dos dois grupos .....	74
<b>Quadro 16:</b> Estatística descritiva dos valores séricos das lipoproteínas – <b>grupo EAM</b> .....	74
<b>Quadro 17:</b> Estatística descritiva dos valores séricos das lipoproteínas – <b>grupo controle</b> .....	75
<b>Quadro 18:</b> Comparação das lipoproteínas com distribuição gaussiana ( <b>grupo controle</b> vs <b>EAM</b> ) .....	75
<b>Quadro 19:</b> Comparação das lipoproteínas com distribuição não-gaussiana ( <b>grupo controle</b> vs <b>EAM</b> ) .....	75
<b>Quadro 20:</b> Correlações fatores lipídicos vs fatores inflamatórios (R) de <b>Pearson</b> *.....	76
<b>Quadro 21:</b> Correlações fatores lipídicos vs fatores inflamatórios ( $\rho$ ) de <b>Rho-Spearman</b> *.....	76
<b>Quadro 22:</b> Coeficientes de regressão múltipla (R), R quadrado ( $R^2$ ) e R quadrado ajustado ( $R^2_a$ ) entre fatores lipídicos e marcadores inflamatórios no <b>grupo controle</b> .....	76
<b>Quadro 23:</b> Coeficientes de regressão múltipla: (R), R quadrado ( $R^2$ ) e $R^2$ ajustado ( $R^2_a$ ) entre fatores lipídicos e marcadores inflamatórios no <b>grupo EAM</b> .....	79
<b>Quadro 24:</b> Estatística descritiva e testes de normalidade: marcadores inflamatórios ( <b>grupo controle</b> ).81	
<b>Quadro 25:</b> Comparação entre os marcadores inflamatórios entre o <b>grupo controle</b> e o <b>grupo EAM</b> ...	82



## ÍNDICE de ABREVIATURAS e ACRÓNIMOS

### A

**AAS** (Ácido Acetilsalicílico), 42  
**AI** (angina instável), 18  
**ApoA1** (Apolipoproteína A1), 9  
**ApoB** (Apolipoproteína B), 9  
**ApoE** (Apolipoproteína E), 9  
**AVC** (Acidente Vascular Cerebral), 15

### B

**BCRE** (Bloqueio Completo de Ramo Esquerdo do feixe de His), 19

### C

**CAMs** (cell adhesion molecules), 26  
**CD40-L** (CD 40 ligando), 28  
**COX2** (Cicloxigenase 2), 43  
**CRP** (Proteína C-Reativa), 7  
**CT** (Colesterol total), 9  
**cTnI** (Troponina Cardíaca I), 9

### E

**EAM** (Enfarte Agudo do Miocárdio), 9  
**EMCST** (Enfarte do Miocárdio com elevação ST), 17  
**EMSST** (Enfarte do Miocárdio sem elevação ST), 17  
**eNOS** (Sintetase do Óxido Nítrico Endotelial), 21

### F

**Fator Tecidual** (Factor III, ou fator tecidual plaquetário), 41  
**Fr. Ej** (fração de ejeção), 57

### H

**HDL 2 e HDL3** (subfrações 2 e 3 do colesterol HDL), 9  
**HDLc** (Colesterol HDL), 9  
**HMG-CoA** (Hidroxi-Metil-Glutamil-Coenzima-A-Redutase), 38  
**hs-CRP** (Proteína C-Reativa ultrasensível), 9

### I

**ICAM-1** (intercelular adhesion molecule-1), 26  
**IL-1** (Interleucina 1), 24

**IL-6** (Interleucina-6), 9  
**IL-8** (Interleucina-8), 24  
**IVUS** (Ecografia Intravascular), 35

### L

**LDLox** (Cholesterol LDL oxidado), 9  
**Lp(a)** Lipoproteína (a), 9

### M

**MCP-1** (*monocyte chemotatic protein*), 24  
**MDA** (Malonaldeído), 47  
**MMP3** (Metaloproteinase de Matriz-3), 9  
**MS** (morte súbita), 16

### N

**NF-κB** (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), 47  
**NO** (Óxido Nítrico), 21

### P

**PAI-1** (Inibidor do Ativador do Plasminogénio), 42

### R

**RFA** (Resposta de Fase Aguda), 9

### S

**SAA** (amiloide sérico), 29  
**SCA** (Síndrome Coronária Aguda), 6  
**Sig** (significância), 71

### T

**TFPI** (Inibidor do Fator Tecidual), 40  
**TG** (Triglicéridos), 9  
**TIMP** (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*), 46  
**TLR s** (*toll like receptors*), 48  
**TNF-α** (Fator de Necrose Tumoral-α), 9  
**tPA** (Activador de Plasminogénio Tecidual), 40

### V

**VCAM-1**(vascular cell adhesion molecule-1), 26